



Regione Lombardia

*ALERT HTA 2024/06 –
CardioMEMS-Sistema di
Monitoraggio da remoto della
PAP*

**Giunta Regionale - Direzione Generale Welfare
U.O. Polo Ospedaliero**

Piazza Città di Lombardia 1
20124 Milano

www.regione.lombardia.it
HTA_RL@regione.lombardia.it

PROGRAMMA REGIONALE DI VALUTAZIONE DELLE TECNOLOGIE SANITARIE

Alert HTA per tecnologie di potenziale interesse per il SSN, indipendente da produttori ed erogatori

CardioMEMS - Sistema di monitoraggio da remoto della Pressione Arteriosa Polmonare (PAP)

Rapporto redatto da:

Dr.ssa Paola Colombo – DG Welfare U.O Polo Ospedaliero

Dr.ssa Arianna Dotti – DG Welfare U.O Polo Ospedaliero

Dr.ssa Paola Casati – DG Welfare U.O Polo Ospedaliero

Dr. Rocco Mantione – DG Welfare U.O Polo Ospedaliero

Dr. Davide Tubbiolo – DG Welfare U.O Polo Ospedaliero

Ing. Greta Puleo – DG Welfare U.O Polo Ospedaliero

Ing. Daniela Gattuso – ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

Dr.ssa Daniela Tedesco – ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

Dr.ssa Silvia Magliocca – ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

Dr. Andrea Garascia – ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

Dr.ssa Luciana D'Angelo – ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

Dr. Piero Gentile – ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

Dr. Enrico Perna – ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

Con la collaborazione non condizionata di ABBOTT MEDICAL ITALY SRL

Sommario

Problema di salute, Procedure e Tecnologie Sanitarie	4
<i>Descrizione del problema di salute</i>	4
<i>Intervento</i>	5
<i>Autorizzazioni e stato regolatorio</i>	5
Potenziali impatti.....	5
<i>D1_Rilevanza generale del problema di salute</i>	5
C01-Descrizione e gravità della malattia.....	5
C02-Dimensioni della popolazione interessata	9
<i>D2_Rilevanza tecnica generale della tecnologia</i>	10
C03-Beneficio preventivo	10
C04-Beneficio curativo	12
<i>D3_Sicurezza della tecnologia</i>	13
C05-Miglioramento di sicurezza e tollerabilità.....	13
<i>D4_Efficacia teorica e pratica della tecnologia</i>	15
C06-Miglioramento di efficacia teorica e pratica	15
C07-Miglioramento di esiti riferiti o risultati percepiti dai pazienti	18
C08-Carenza di alternative	22
C09-Grado di consenso nelle linee guida cliniche e stato regolatorio	23
<i>D5_Impatto economico e finanziario della tecnologia</i>	24
C10-Impatto finanziario su spese sanitarie dirette	24
C11-Impatto finanziario su altre spese sanitarie.....	24
C12-Impatto su altre spese non sanitarie.....	27
<i>D6_Impatto Organizzativo</i>	27
C13- Conseguenze organizzative per il dipartimento aziendale utilizzatore	27
C14- Conseguenze organizzative per altri dipartimenti aziendali.....	28
C15- Conseguenze organizzative per il sistema sanitario	28
<i>D7_Equità e impatto etico, impatto sociale, impatto legale</i>	28
C16 - Equa opportunità di accesso	28
C17 - Pressione e difficoltà dei portatori di interesse.....	28
C18 - Adesione a requisiti legali e al mandato del SSN.....	28
C19 - Implicazioni strategiche per azienda.....	28

C20 - Implicazioni strategiche per il SSN	28
Eventuali altre informazioni	28
Ricerca e analisi critica della documentazione.....	29
<i>Quesito e Metodi</i>	29
Tabella PICODAT	29
Outcome clinici.....	30
Outcome economici	31
Protocollo dello studio osservazionale attualmente condotto presso l'ASST	
GOM Niguarda	32
<i>OGGETTO DELLO STUDIO</i>	32
<i>OBIETTIVI</i>	34
<i>MATERIALI E METODI</i>	35
<i>ANALISI STATISTICHE PREVISTE</i>	45
<i>Selezione della documentazione</i>	47
<i>PRISMA – Flow Diagram</i>	48
Bibliografia (studi inclusi nella revisione narrativa).....	49

Problema di salute, Procedure e Tecnologie Sanitarie

Il presente documento segue le linee guida dell'EUnetHTA Core Model (CM) adattato dall'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas). Il CM è strutturato in numerose domande (chiamate genericamente Assessment Elements o AE) che vengono elencate in ciascun capitolo e che vengono identificate con una lettera e un numero all'interno di ciascun dominio (o prospettiva). Esempio di domini sono Current Use o CUR, uso corrente della tecnologia.

Lo scopo di questo lavoro è la produzione di un documento che permetta la realizzazione e lo sviluppo dell'obiettivo assegnato a Regione Lombardia in qualità di Applicant Institution e all'ASST GOM Niguarda (Work Package 2) nell'ambito del progetto di Ricerca finalizzata "NET-2018-12368077_Definition and testing of a new model of clinical governance based on the integration of tools such as Health Technology Assessment, Clinical Practice Guidelines, Clinical Pathways, and healthcare performance measurement for planning, implementation and management of healthcare interventions in different settings _ INTEGRATE-HEALTH-GOV".

Nello specifico lo scopo, coerentemente con il risultato atteso dalla ricerca finalizzata, è stato quello di sviluppare un progetto per l'introduzione di una codifica specifica per i sistemi di monitoraggio cardiaci (quali CardioMEMS), nonché di una tariffa di rimborso adeguata al telemonitoraggio stesso, in linea anche con i tavoli tecnici di lavoro regionali.

Infatti, CardioMEMS, non ha attualmente una tariffa di rimborso e solo recentemente è stato inserito nel flusso di monitoraggio dei dispositivi medici in Regione Lombardia (DGR N° XI / 5924 del 07/02/2022).

Inoltre, il progetto orizzontale, trasversale agli altri WP del NET, prevede la realizzazione e condivisione del presente Alert HTA, in collaborazione con il Centro Regionale HTA.

Descrizione del problema di salute

Lo scompenso cardiaco (SC) è una delle malattie cardiovascolari più comuni e rappresenta la terza causa di ospedalizzazione nella popolazione generale e la prima causa di ospedalizzazione per pazienti di età > 65 anni (McDonagh et al, 2021; Corrao & Maggioni, 2014). L'SC si configura nel quadro di una condizione cronica, persistente, invalidante e/o condizionante la qualità della vita (QoL). L'ottimizzazione della terapia per l'SC, l'adesione ai farmaci e la gestione in remoto dei trattamenti quotidiani anche con l'ausilio di appositi dispositivi impiantabili rappresentano un obiettivo da conseguire per ridurre il numero ospedalizzazioni, migliorare la QoL dei pazienti e ridurre i costi per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

Intervento

Per la consultazione delle schede tecniche relative al dispositivo medico CardioMEMS (sensore impiantabile e sistema elettronico per il paziente) vedere gli allegati 1, 2, 3.

Autorizzazioni e stato regolatorio

Per la consultazione della seguente documentazione: dichiarazione di conformità (allegato 4), certificato ISO 13485 del fabbricante (allegato 5) e certificati CE (allegati 6, 7), vedere gli allegati di riferimento.

Potenziali impatti

D1_Rilevanza generale del problema di salute

CO1-Descrizione e gravità della malattia

Lo scompenso cardiaco (SC) è una delle malattie cardiovascolari più comuni e con circa 80.000 nuovi casi ogni anno in Italia (*Meridiano Cardio, Malattie Cardio, Cerebro e vascolari una priorità di sanità pubblica, 2023*) rappresenta la terza causa di ospedalizzazione nella popolazione generale e la prima causa di ospedalizzazione per pazienti di età > 65 anni (*McDonagh et al, 2021; Corrao & Maggioni, 2014*). L'SC è causato con alta probabilità da un'anomalia cardiaca strutturale e/o funzionale che comporta elevata pressione intracardiaca e/o inadeguata gittata cardiaca a riposo e/o durante l'esercizio fisico (*McDonagh et al, 2021*). Più comunemente è dovuta a disfunzione miocardica: sistolica, diastolica o entrambe; tuttavia, anche anomalie delle valvole, del pericardio e dell'endocardio possono contribuire a causarne l'insorgenza (*McDonagh et al, 2021*). In uno studio condotto da *Stretti et al. (2021)* è emersa una differenza nel rischio di comparsa di SC in base al sesso. In particolare, le donne avrebbero maggiore possibilità di sviluppare SC con Frazione di Eiezione (FE) preservata, probabilmente a causa di un'alta prevalenza di obesità e diabete mellito. Viceversa, gli uomini tenderebbero a sviluppare SC con FE ridotta a causa di una maggiore predisposizione allo sviluppo di cardiomiopatie ischemiche. L'identificazione dell'eziologia della disfunzione cardiaca sottostante è obbligatoria nella diagnosi di SC poiché la specifica patologia può determinare il successivo trattamento (*McDonagh et al, 2021*).

L'SC viene distinto in tre fenotipi differenti sulla base del grado di funzionalità della FE e caratterizzati da una prognosi e una gestione terapeutica ben distinte (*McDonagh et al, 2021*). Nello specifico:

- SC con ridotta FE (HFrEF): pazienti con FE < 40%;
- SC con lieve riduzione della FE (HFmrEF): pazienti con range di FE tra 41%-49%;

- SC con FE preservata (HFpFE): pazienti con FE >50% che mostrino segni di cardiopatia strutturale e/o incremento dei valori di peptide natriuretico cerebrale (NT-proBNP).

L'identificazione della classe HFmrEF deriva dall'analisi retrospettiva degli studi clinici condotti su pazienti con HFrEF e HFpEF che hanno incluso soggetti con FE tra il 40% ed il 50%, la quale ha evidenziato l'efficacia di uno schema terapeutico per SC simile ai pazienti con HFrEF (*McDonagh et al, 2021*).

Un ulteriore distinzione viene effettuata secondo la classificazione funzionale della *New York Heart Association* (NYHA) in base alla gravità della sintomatologia (*McDonagh et al, 2021*):

- Classe I: Nessuna limitazione dell'attività fisica, la quale non provoca affanno, affaticamento e palpitazioni;
- Classe II: Leggera limitazione dell'attività fisica, la quale provoca sporadico affanno, affaticamento e palpitazioni;
- Classe III: Marcata limitazione dell'attività fisica. Anche lo svolgimento di esercizio fisico minimo provoca la comparsa di importante affanno/dispnea, affaticamento e palpitazioni;
- Classe IV: Qualsiasi tipologia di attività fisica comporta la comparsa di sintomatologia marcata. Spesso si possono presentare sintomi anche a riposo.

L'SC è una sindrome clinica complessa dovuta ad alterazioni cardiache strutturali e/o funzionali che determinano un quadro sintomatologico specifico (es. affanno/dispnea, edemi declivi, affaticamento/stanchezza, gonfiore addominale, dispnea parossistica notturna) e segni clinici quali: elevata pressione intracavitaria cardiaca, reflusso epatogiugulare e comparsa di terzo tono cardiaco (*McDonagh et al, 2021*). Come sottolineato dalle più recenti Linee Guida pubblicate nel 2021 dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) e dal successivo aggiornamento del 2023, i pazienti con SC vanno spesso incontro a episodi di esacerbazione e presentano un'elevata frequenza di comorbidità cardiovascolari e non cardiovascolari (*McDonagh et al, 2021; Dovizio et al, 2024*). L'esito prognostico dipende spesso dalla presenza di più patologie in comorbidità (*Stretti et al, 2021*). Solitamente viene effettuata una distinzione tra malattie cardiovascolari in comorbidità (CV) e malattie non cardiovascolari in comorbidità (non-CV), come raffigurato nella **Tabella 1**.

Malattie CV in comorbidità	Malattie Non-CV in comorbidità
Ipertensione Polmonare	Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)
Fibrillazione Atriale (FA)	Disturbi della Tiroide
Disturbi Cerebrovascolari	Obesità
Aritmia Ventricolare	Sarcopenia
Valvulopatie	Disturbi Renali Cronici

Tabella 1. Malattie in comorbidità CV e non-CV

L'SC si configura nel quadro di una condizione cronica, persistente, invalidante e/o condizionante la QoL. L'ottimizzazione della terapia per l'SC, l'adesione ai farmaci e la gestione in remoto dei trattamenti quotidiani rappresentano un obiettivo da conseguire per ridurre il numero ospedalizzazioni, migliorare la QoL dei pazienti e ridurre i costi per l'SSN.

L'SC è, quindi, una patologia comune e grave che generalmente peggiora nel corso del tempo; anche se i trattamenti (farmacologici e non) attualmente disponibili ne hanno migliorato la prognosi, la malattia rimane pericolosa e altera la capacità del paziente di godere di una vita attiva (*Agenzia Italiana del farmaco*, 2015). Infatti, nonostante il continuo miglioramento nella gestione di questa tipologia di pazienti, la prognosi resta scarsa con una mortalità a un anno che varia dal 25% al 75% (*McDonagh et al*, 2021). Addentrandoci maggiormente nella realtà italiana, uno studio condotto da *Biagi et al.* (2011), nei reparti di medicina interna su una popolazione anziana con età avanzata (media 80 anni) e comorbidità multiple, ha mostrato una mortalità intraospedaliera del 6,3%. Contribuiscono ad avere influenza sul rischio di morte: la durata dell'ospedalizzazione, il numero dei ricoveri, la persistenza di congestione polmonare e/o periferica e un peggioramento della funzione cardiaca o renale dopo il ricovero (*Biagi et al*, 2011). L'indicatore del Piano Nazionale Esiti (PNE) illustra la mortalità a 30 giorni da ricovero per SC in Italia, in particolare il 10,7% dei pazienti con diagnosi principale di SC risulta deceduto (**Grafico 1**). A supporto di questi dati il gruppo di lavoro di *Maggioni et al.* (2016) ha condotto un'analisi sui casi di ospedalizzazione utilizzando i dati amministrativi dell'Osservatorio ARNO (portale di riferimento per la farmaco epidemiologia ed il governo clinico nelle aziende sanitarie) che includono 2.970.973 soggetti, assistiti in 7 Aziende Sanitarie Locali italiane. I ricoveri per SC acuto sono risultati essere 8.754, cioè il 3% della popolazione totale considerata (*Maggioni et al*, 2016). L'analisi di questi dati amministrativi evidenzia alcuni elementi di notevole interesse epidemiologico e gestionale:

- Quando un paziente viene ricoverato per SC acuto solo nel 22% dei casi viene gestito dalle strutture di cardiologia, mentre in oltre il 70% dei casi la gestione è a carico di strutture internistiche o della geriatria;
- La probabilità di riospedalizzazione nell'anno successivo al ricovero è elevatissima (circa il 60%), con la probabilità per ogni paziente di essere ricoverato almeno 2 volte nel corso dell'anno di osservazione;
- La riospedalizzazione riconosce cause cardiovascolari solo nel 54% dei casi; la rimanente e consistente quota ricoverata per cause non cardiovascolari è prova di quanto sia rilevante la presenza di comorbidità in popolazioni di età avanzata e con questa specifica condizione clinica.

Scompenso cardiaco congestizio: mortalità a 30 giorni (2022)

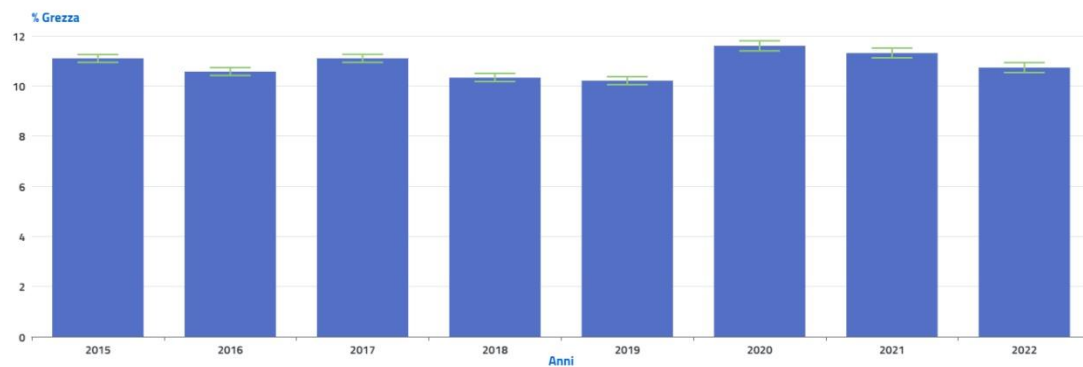


Grafico 1: Mortalità a 30 giorni per Scompenso cardiaco congestizio (2015-2022) (Piano Nazionale Esiti)

Un'ulteriore supporto a questi dati è emerso dall'indagine esplorativa condotta da GFK-EURISKO che ha utilizzato come fonte di riferimento lo studio analitico "scompenso cardiaco congestizio: i dati degli ospedali italiani" curato da Age.Na.S (Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali) nel 2010 basatasi su 200 colloqui individuali articolati in 200 centri campione con cardiologi, internisti, operatori di pronto soccorso ed è stata condotta in ospedali di dimensioni medio-grandi distribuiti su 4 aree: Nord-Ovest, Nord-Est, Centro e Sud. Da questi dati si evince che in Italia l'SC è la causa più frequente di ospedalizzazione nella popolazione anziana ed è il primo DRG (Diagnosis Related Group) medico di ricovero ospedaliero. La mortalità risulta in relazione alla qualità delle cure ricevute e alla presenza di fattori di rischio relativi al paziente, come: età, genere e comorbidità (84% dei pazienti presenta due o più comorbidità, principalmente diabete, ipertensione e disfunzione renale) (Age.Na.S, 2010).

Inoltre, i tassi di ospedalizzazione per SC riferiti all'anno 2020 e forniti dal Ministero della salute all'interno del rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero, vedono circa 200.000 ricoveri/anno con una lieve prevalenza femminile e, nonostante l'evolversi delle terapie farmacologiche, la prognosi rimane infausta con una mortalità che tocca il 50% a 2 anni nei soggetti con SC avanzato ed un tasso di riospedalizzazione ad un anno del 31,2%. L'indicatore del PNE illustra il volume dei ricoveri per SC che per l'anno 2022 risulta essere di 123.552 (**Grafico 2**). A ciò consegue un costo unitario per anno per paziente di circa 11.000 euro, di cui l'85% per il ricovero (1,4-2% della spesa complessiva del SSN) (Maggioni et al, 2016). Tuttavia, la media dei ricoveri annui cela realtà regionali profondamente difformi: fra i due estremi della distribuzione la variazione del tasso di ospedalizzazione è di oltre il 60% e, anche standardizzando i tassi per le diverse realtà demografiche regionali, si passa da 3,9 a 1,6 ricoveri per 1000 persone. Analoghe osservazioni possono essere fatte per la degenza media, pari a 9,3 giornate (allineata con le principali evidenze internazionali), ma con marcata variabilità fra le regioni italiane: da 13,1 a 7,4 giornate (Maggioni & Spandonaro, 2014). La frequenza/assiduità dei ricoveri è maggiore nei casi in cui la patologia è ad uno stato avanzato e cronico (stadio III-IV secondo la classificazione NYHA) e attualmente si stima

che circa il 10% dei pazienti con SC siano classificabili secondo classe NYHA III-IV, condizione che si associa, oltre che ad una scarsa QoL ed ospedalizzazioni ricorrenti, ad una mortalità sino al 50% l'anno (Brugts et al, 2021).

Scompenso cardiaco: volume di ricoveri (2022)

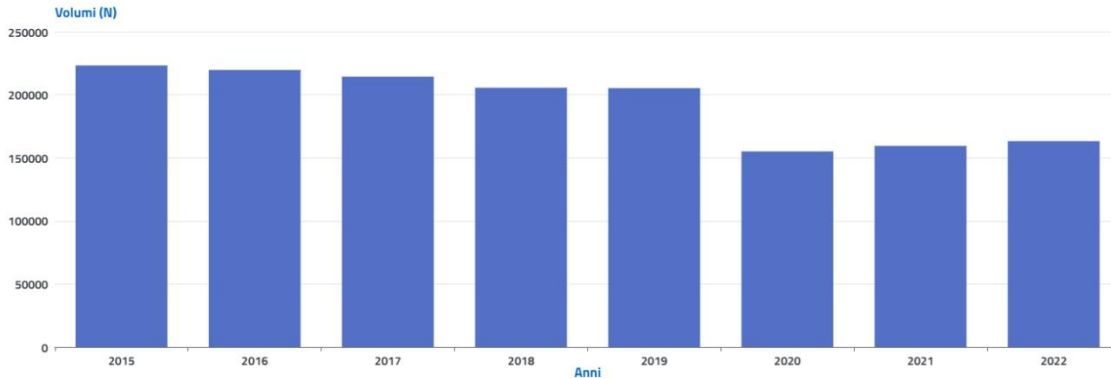


Grafico 2: Volume dei ricoveri per Scompenso cardiaco congestizio (2015-2022) (Piano Nazionale Esiti)

CO2-Dimensioni della popolazione interessata

L'SC è ormai riconosciuto come un problema riguardante la sanità pubblica globale; infatti, si stima che circa 26 milioni di persone ne siano affette in tutto il mondo (McDonagh et al, 2021). Nella **Figura 1** viene fornita la percentuale di prevalenza nel mondo di diagnosi di SC. In Europa si ha un'incidenza di circa 1.5%-2.0% sul totale della popolazione (Brugts et al, 2021), mentre la prevalenza risulta essere di circa l'1.2% negli adulti ed ha un trend in aumento in base all'età: dall'1% per i soggetti di età <55 anni a >10% per quelli di età pari o superiore a 70 anni (McDonagh et al, 2021). Più nel dettaglio, in Italia circa 600.000 persone soffrono di questa patologia (Rognoni et al, 2019) e si ha una prevalenza che oscilla tra l'1,5% e l'1,7% sul totale della popolazione italiana (media 80.000 nuovi casi l'anno) in tendenza incrementale, soprattutto se si considera che l'età che attualmente raggiunge la nostra popolazione è di circa 80 anni e gli ultraottantenni rappresentano ad oggi il 20% circa della popolazione totale (Savarese & Lund, 2017; Meridiano Cardio, malattie cardio, cerebro e vascolari una priorità di sanità pubblica, 2023).

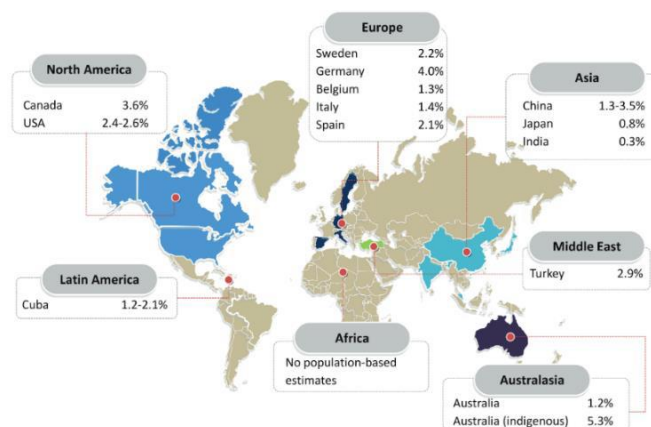


Figura 2: Percentuale di prevalenza nel mondo di diagnosi di SC (Seferovic et al, 2021)

Gran parte dei pazienti affetti da SC progrediscono verso una fase avanzata della patologia, caratterizzata da sintomi persistenti che richiedono frequenti riospedalizzazioni.

Nel complesso l'aumento della prevalenza di SC nella popolazione comporta un rincaro dei costi per la sanità che in Europa sfiora il 2% del budget totale previsto per le spese sanitarie (Orso et al, 2017); si parla quindi di un vero e proprio "Burden" che intacca diversi aspetti della sanità pubblica (aspetto economico, sociale, clinico, organizzativo etc.).

D2_Rilevanza tecnica generale della tecnologia

CO3-Beneficio preventivo

Negli ultimi dieci anni, il campo della cura dello scompenso cardiaco è cambiato drasticamente, questo perché l'utilizzo di diverse terapie farmacologiche e non farmacologiche si è dimostrato essere più efficace per il miglioramento della prognosi dei pazienti con diagnosi di SC (Brugts et al, 2021). La frequenza delle ospedalizzazioni, in particolare nei pazienti con uno stato avanzato della patologia, può essere ricondotta al fatto che la terapia farmacologica è guidata dalla manifestazione dei segni e sintomi, i quali però, non sono così specifici per la patologia in oggetto e solitamente compaiono solo quando il paziente è in fase di riacutizzazione della stessa e necessita di immediata ospedalizzazione. Per questo, ad oggi, la valutazione dei cambiamenti della PAP appare fondamentale per la corretta gestione di pazienti con SC in stato avanzato. In particolare, la PAP è considerata un indice clinico rilevante per prendere decisioni importanti (ad es. inserimento in lista trapianti di cuore) riguardanti i pazienti con un quadro clinico maggiormente complesso; oppure, per la valutazione dell'efficacia di terapie mediche quali il trattamento tramite farmaci inotropi in pazienti gestiti in regime ambulatoriale (Brugts et al, 2021).

Poiché la congestione emodinamica precede la manifestazione sintomatologica di congestione cardiaca (Zile et al, 2008), il monitoraggio emodinamico da remoto è attualmente una strada

praticabile e percorribile per la gestione di alcune sottocategorie di pazienti con diagnosi di insufficienza cardiaca.

A tal proposito, per poter far fronte alle problematiche sopra descritte, con specifico riferimento alla ricorrenza delle ospedalizzazioni, si stanno attenzionando gli sviluppi della ricerca scientifica nel campo del telemonitoraggio e dell'assistenza da remoto (*Brugts et al, 2021*). A sostegno di ciò l'attuale pandemia di COVID-19 potrebbe persino aver incentivato la comprensione, nella gran parte dei sistemi sanitari, che la gestione del paziente a distanza è la strada da percorrere con l'obiettivo di alleviare le scarse risorse sanitarie a disposizione sia in termini clinico - assistenziali che organizzativi ed economici (*Brugts et al, 2021*).

Nello specifico CardioMEMS (*CardioMEMS HF System, Abbott, Sylmar, CA*) è un device impiantabile di piccole dimensioni (lunghezza 15 mm, larghezza 3,5 mm, spessore 2 mm), privo di batteria e capace di monitorare da remoto la PAP.

Attualmente numerosi studi hanno esaminato la sicurezza e l'efficacia clinica del dispositivo in pazienti con diagnosi di SC cronico in stato avanzato in classe NYHA III e con almeno un'ospedalizzazione per SC nell'anno precedente all'impianto. La revisione sistematica condotta da *Iaconelli et al. (2022)* ha preso in esame quattro studi presenti in otto articoli pubblicati su Medline, Embase e Cochrane (Central register of controller trials - CENTRAL), includendo anche i principali trial clinici multicentrici randomizzati condotti tra il 2008 e il 2021. Gli outcome selezionati ed analizzati erano il numero di ospedalizzazioni per riacutizzazione di SC e la mortalità per qualsiasi causa. Complessivamente, rispetto al percorso terapeutico standard (*Comparator*) l'utilizzo del dispositivo CardioMEMS per il monitoraggio da remoto della PAP ha ridotto il rischio di ospedalizzazione per SC ad un anno dall'impianto del 25% (2224 pazienti; HR 0,75; IC 95%; 0,58-0,96; p=0,03). Studi scientifici, tra cui lo studio pubblicato da *Visco et al. (2024)* hanno ricondotto queste evidenze al fatto che l'utilizzo contestuale di farmaci ad azione inotropica positiva (es. Levosimendan) e CardioMEMS consentono una valutazione delle modifiche avvenute ai valori di PAP dopo l'infusione del farmaco, rilevando precocemente un eventuale peggioramento del quadro clinico ed evitando ospedalizzazioni non necessarie, di fatto diminuendole. Nello specifico, i pazienti gestiti dal gruppo di Salerno (*Visco et al, 2024*) sono stati monitorati quotidianamente da remoto sia per ottimizzare la terapia medica domiciliare che per orientare la gestione delle infusioni ospedaliere di Levosimendan. In particolare se rilevato un trend in aumento della PAP il medico cardiologo contattava telefonicamente il paziente per ottimizzare la terapia. Ciò ha consentito una riduzione del 75% nel numero totale di ospedalizzazioni (24 ospedalizzazioni in media nei 12 mesi precedenti l'impianto rispetto a 6 ospedalizzazioni in media ad un anno dall'impianto).

Tuttavia, seppur utilizzando i dati relativi al follow-up più lungo disponibile, l'utilizzo del telemonitoraggio non è stato associato ad una riduzione della mortalità per qualsiasi causa (RR 0,92; IC 95% 0,68-1,26; p=0,48). Una delle motivazioni potrebbe essere imputata alla necessità di tempi di

follow-up più lunghi affinché la diminuzione delle ospedalizzazioni possa tradursi in un conseguente abbassamento della mortalità (*Iaconelli et al, 2022*).

CO4-Beneficio curativo

Diversi trial clinici condotti negli ultimi dieci anni (*Abraham et al, 2011; Angermann et al, 2020; Shavelle et al, 2020; Lindenfeld et al, 2021; Brugts et al, 2023*;) hanno considerato indicatori clinici di esito quali: tasso di ospedalizzazione per riacutizzazione di SC e valutazione della QoL (indicativamente a 6 e 12 mesi dall'impianto). Nello specifico, da uno studio post-market (COAST-UK) condotto in Inghilterra è emerso che il monitoraggio da remoto tramite CardioMEMS consente una continua diversificazione nella gestione del paziente con frequenti cambiamenti della terapia farmacologica derivanti dal monitoraggio giornaliero dei valori di PAP forniti dal *device*, permettendo così un maggior controllo della sintomatologia (*Cowie et al, 2022*). Infatti, durante i primi 12 mesi di follow-up sono state effettuate in totale 664 modifiche alla terapia farmacologica (in 85 pazienti) di cui 339 riguardavano la classe dei diuretici dell'ansa. Ciò ha condotto, durante il primo anno, ad una diminuzione significativa ($P < 0,0001$) dei valori di PAP (es. PAPm 3,3 mmHg +/- 4,5 mmHg) rispetto al *baseline* consentendo una riduzione delle ospedalizzazioni per SC dell'82% a 12 mesi dall'impianto rispetto ai 12 mesi precedenti (0,27 vs. 1,52 eventi/paziente-anno rispettivamente $p < 0,0001$) ed un miglioramento dello stato funzionale del paziente (circa il 43% dei pazienti è passato dalla classe funzionale NYHA III alle classi funzionali NYHA I e II) direttamente correlabili alla riduzione delle pressioni polmonari riscontrata nel primo anno di follow-up (*Cowie et al, 2022*). I risultati dello studio in oggetto sottolineano l'importanza clinica del monitoraggio emodinamico da remoto, in quanto fornisce informazioni rispetto alle variazioni della PAP che precedono un'eventuale SC consentendo di stabilizzare il quadro clinico del paziente ed evitando evoluzioni tramite modifiche alla terapia farmacologica (*Cowie et al, 2022*). In conclusione, i benefici attesi riguardano per lo più la capacità diagnostica del dispositivo che consente di modificare la gestione clinica del paziente garantendo una maggiore stabilità del quadro clinico nel lungo termine.

D3_Sicurezza della tecnologia

CO5-Miglioramento di sicurezza e tollerabilità

I primi dati riguardanti la sicurezza e l'efficacia del *device* sono resi disponibili dal *trial* clinico cardine *CHAMPION (CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in New York Heart Association Class III Heart Failure Patients)*, uno studio sperimentale, prospettico, a singolo cieco condotto da *Abraham et al.* (2011) su 550 pazienti con diagnosi di SC in classe NYHA III e con almeno un ricovero per SC nell'anno precedente all'impianto. Dai dati accessibili è emerso che la gestione dei parametri emodinamici da remoto riduce gli accessi ospedalieri per SC del 22% a 18 mesi dall'impianto. Nello specifico, uno degli outcomes primari di sicurezza valutati è stato l'assenza di complicanze cliniche riconducibili ad un malfunzionamento del dispositivo impiantato o del sistema di monitoraggio elettronico per il paziente a sei mesi dall'impianto (*Abraham et al, 2011*). A riguardo, l'analisi dati ha rilevato che su un totale di 550 impianti eseguiti, otto (1%) sono stati i casi di malfunzionamento relativi al dispositivo o al sistema di monitoraggio per il paziente nei primi 6 mesi dopo l'impianto; mentre in sette casi (1%) si sono verificate complicanze durante la procedura chirurgica (CCD) di impianto del *device* (*Abraham et al, 2011*). Il tasso complessivo di complicanze relative ad un malfunzionamento del *device* o del sistema di monitoraggio è stato di 0.02 eventi anno per paziente; mentre nessun evento è stato registrato a 31 mesi di follow-up dall'impianto (*Abraham et al, 2011*). A supporto dei dati di sicurezza rilevati dallo studio *CHAMPION* il *device* CardioMEMS ha ricevuto nel 2014 l'approvazione da parte della *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense, il marchio di Conformità Europea (CE) (che lo rende l'unico dispositivo medico per il monitoraggio da remoto per pazienti con SC approvato dalla FDA e certificato CE) e successivamente è stato inserito nelle linee guida relative all'SC dell'*European Society of Cardiology* (ESC) 2021 (*McDonagh et al, 2021*). Risultati analoghi sono resi disponibili anche dalla revisione sistematica condotta da *Brugts et al.* (2021), la quale ha raggruppato diversi studi post-market sia relativi a dati di natura clinica (*Angermann et al, 2020; Shavelle et al, 2020; Cowie et al, 2022*) che a dati "Real World" (*Desai et al, 2017; Abraham et al, 2019*) condotti sino al 2021 negli Stati Uniti e in Europa. Dai dati complessivi degli studi analizzati emerge l'assenza di complicanze correlate alla procedura di impianto nel 98% dei casi e l'assenza di malfunzionamenti correlati al dispositivo o al sistema di monitoraggio per il paziente a 12 mesi dall'impianto nel 99% dei casi (**Figura 5**) (*Desai et al, 2017; Abraham et al, 2019; Angermann et al, 2020; Shavelle et al, 2020; Cowie et al, 2022*). Evidenze simili emergono anche dal Trial Randomizzato GUIDE-HF, in cui la percentuale di assenza di complicanze correlate al *device* ed al sistema risulta essere del 99% (*Lindenfeld et al, 2021*).

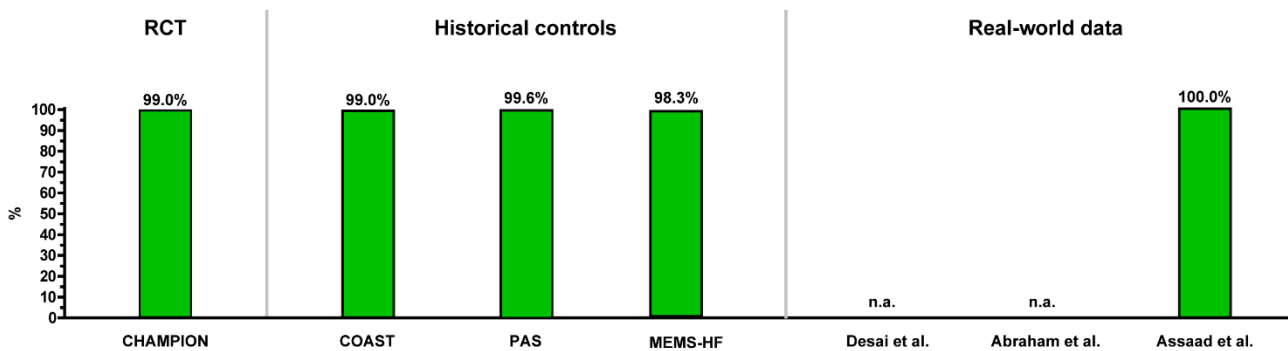


Figura 5: Panoramica del grado di sicurezza: assenza di complicanze correlate al dispositivo a 12 mesi dall’impianto (evidenze dagli studi clinici) (Brugts et al, 2021)

Nonostante i dati disponibili relativi alla sicurezza del dispositivo, dopo il suo rilascio in commercio, siano ancora limitati, un gruppo di lavoro statunitense ha realizzato una revisione sistematica Post-Market utilizzando i dati pubblici del database *Factory and User Facility Device Experience* (MAUDE) (sistema di sorveglianza passiva) per identificare e raccogliere gli eventi avversi correlati al dispositivo o al sistema di monitoraggio per il paziente disponibili da maggio 2014 (data di approvazione da parte della FDA) a maggio 2017 (Vaduganathan et al, 2017). I risultati dell’indagine hanno mostrato che durante i primi tre anni, dopo l’ingresso in commercio, ci sono stati più di 5500 impianti e 155 (2,8%) segnalazioni per eventi avversi di cui 147 (94,8%) provenienti dal produttore (Vaduganathan et al, 2017). Più nel dettaglio sono pervenute:

- 28 segnalazioni di emottisi durante la procedura chirurgica (CCD) di impianto di CardioMEMS (14 ricoveri in Terapia Intensiva, 7 casi di pazienti con necessità di intubazione e 6 decessi);
- 18 segnalazioni di problematiche tecniche verificatasi durante l’impianto del *device* (14 con necessità di interruzione della procedura);
- 46 segnalazioni relative a malfunzionamento del dispositivo o del sistema di monitoraggio per il paziente (in 35 casi si è resa necessaria la ricalibrazione del *device*);
- 15 segnalazioni relative a sanguinamento/infezione del sito chirurgico;
- 5 segnalazioni di casi di embolia polmonare e/o trombosi venosa profonda (TVP) in seguito all’impianto di CardioMEMS (Vaduganathan et al, 2017).

I decessi complessivi per tutte le cause sopra descritte sono stati 22, circa lo 0.4% del totale degli impianti eseguiti (Vaduganathan et al, 2017).

Contestualmente lo studio post market CardioMEMS HF (COAST) (Cowie et al, 2022) ha evidenziato a due anni dall’impianto l’assenza di complicanze da device/sistema nel 100% dei casi nonché l’assenza di problematiche relative al sensore nel 99% dei casi. Un’ulteriore evidenza è stata fornita dal Trial Randomizzato Olandese MONITOR-HF, dal quale emerge che nel 97,7% dei casi non si sono verificate complicanze relative al device o al sistema in oggetto (emottisi intraoperatoria, aritmie,

embolia polmonare, infarto polmonare, insuccesso della procedura di rilascio del device, eventi che richiedono rimozione del sensore); contestualmente nel 98,8% dei casi non si sono verificate ulteriori problematiche relative al dislocamento del sensore o all'anatomia e/o postura del paziente (Brugts et al, 2023).

I dati "real world" relativi alla sorveglianza post-market del dispositivo sopra descritti forniscono una prima panoramica del profilo di sicurezza del device, dimostrando tassi stimati di eventi avversi assolutamente comparabili al trial clinico di riferimento CHAMPION (Vaduganathan et al, 2017). Generalmente la FDA si affida a differenti modalità per la valutazione della sicurezza dei dispositivi che hanno ricevuto l'approvazione e che sono stati rilasciati sul mercato. Il database interrogato dal gruppo di ricerca di Vaduganathan et al. (2017) è solo una di queste modalità ed è, per questo motivo, soggetto a limitazioni quali: incompleta profilatura del paziente o ritardo nell'arrivo delle segnalazioni. Date tali premesse, sarà fondamentale, condurre ulteriori studi post-market per poter allargare il bacino dei dati riguardanti la sicurezza del device in oggetto, nonostante i dati sino ad ora disponibili confermino la sicurezza sia del dispositivo e sistema di monitoraggio che della procedura chirurgica svolta per l'impianto (Vaduganathan et al, 2017; Radhoe et al, 2021).

D4_Efficacia teorica e pratica della tecnologia

CO6-Miglioramento di efficacia teorica e pratica

Il monitoraggio da remoto della PAP, ad oggi, è considerato uno strumento sempre più importante per la gestione dei pazienti con SC, in quanto si ritiene che la congestione emodinamica preceda la congestione clinica e la conseguente manifestazione della sintomatologia correlata di diverse settimane (Radhoe et al, 2021). In questo senso il monitoraggio da remoto tramite dispositivo CardioMEMS consente di intervenire in una fase precoce, modificando e ottimizzando la terapia farmacologica in modo tale da evitare ricoveri ospedalieri non necessari (Radhoe et al, 2021). Attualmente, numerosi studi hanno esaminato l'efficacia clinica del dispositivo CardioMEMS nei pazienti con diagnosi di SC cronico. I primi dati clinici utili provengono dallo studio CHAMPION, il primo trial clinico randomizzato condotto su 550 pazienti affetti da SC in classe NYHA III e con almeno un ricovero per SC nell'anno precedente all'impianto. Tutti i pazienti coinvolti sono stati sottoposti ad impianto del dispositivo, ma successivamente sono stati randomizzati in un gruppo di controllo (i pazienti per un primo periodo sono stati gestiti tramite terapia standard senza tenere conto delle informazioni relative alla PAP rese disponibili da CardioMEMS) e in un gruppo sperimentale (i pazienti sono stati gestiti tenendo in considerazione le informazioni relative alla PAP provenienti da CardioMEMS). L'outcome relativo all'efficacia clinica preso in esame è stato il tasso di ospedalizzazione per riacutizzazione di SC a 12 mesi dall'impianto. Dal confronto dei due gruppi è emersa una notevole riduzione del rischio di ospedalizzazione nel gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo (Hazard Ratio [HR]: 0,63, 95% IC: 0,52-0,77) (Abraham et al, 2011). Inoltre, ai

pazienti del gruppo sperimentale sono state apportate più modifiche alla terapia farmacologica proprio in virtù delle informazioni relative alla PAP rese disponibili da CardioMEMS (*Abraham et al*, 2011). I dati relativi all'efficacia clinica del dispositivo, emersi dal trial clinico di riferimento sopra descritto, sono supportati anche dalle analisi sistematiche condotte da *Radhoe et al.* (2021) e da *Brugts et al.* (2021), nelle quali sono descritti i principali studi svolti sino ad oggi sia a livello clinico che a livello di evidenze *Real World*. Nello specifico dallo studio osservazionale prospettico multicentrico condotto da *Shavelle et al.* (2020) su 1200 pazienti affetti da SC in classe NYHA III e con almeno un ricovero nell'anno precedente all'impianto, dopo l'approvazione del dispositivo da parte della FDA, è emerso che a 12 mesi dall'impianto il tasso di ospedalizzazione per SC era significativamente inferiore rispetto all'anno precedente (HR 0,43, IC 95%: 0,39-0,47). Inoltre, la revisione sistematica svolta da *Radhoe et al.* (2021) ha preso in esame uno studio retrospettivo svolto negli stati uniti nel quale sono stati analizzati i dati provenienti dal database *Medicare* riguardanti 1104 pazienti sottoposti ad impianto di CardioMEMS. Anche in questo caso è stata confermata una riduzione significativa delle ospedalizzazioni a 6 (riduzione del 45% [HR: 0,55, IC 95%: 0,49-0,61]) e a 12 mesi (riduzione del 34% [HR: 0,66, IC 95%: 0,57-0,76]) dall'impianto rispetto ai 6 e 12 mesi precedenti (*Radhoe et al*, 2021). Un'ulteriore evidenza è stata fornita dal Trial Randomizzato GUIDE HF (*Lindenfeld et al*, 2021) che ha arruolato 1022 pazienti (1000 pazienti impiantati con successo di cui 497 randomizzati nel gruppo di trattamento e 503 nel gruppo di controllo). L'endpoint primario considerato nello studio è stato costituito da: mortalità per tutte le cause, ospedalizzazioni per SC e visite ospedaliere urgenti per SC ed è stato valutato a 12 mesi dall'impianto. Dall'analisi pre COVID-19 è emersa una differenza tra il gruppo di trattamento e il gruppo di controllo rispettivamente di 0,553 eventi per paziente/anno e 0,682 eventi per paziente/anno (HR 0,81, 95% CI 0,66/1 p=0,049). Tale differenza non si è verificata nell'analisi condotta durante il periodo pandemico.

Gli studi descritti sino ad ora hanno riguardato per lo più il territorio statunitense, in quanto le prove cliniche relative al territorio europeo sono ad oggi ancora limitate. Il primo studio condotto in Europa è stato MEMS-HF nel 2020 (*CardioMEMS European Monitoring Study for Heart Failure*), uno studio osservazionale prospettico che ha preso in considerazione le realtà di Germania, Paesi Bassi e Irlanda (*Brugts et al*, 2021). In totale sono stati arruolati 234 pazienti con SC in classe NYHA III e con almeno un ricovero per SC nell'anno precedente all'impianto. Anche in questo caso come outcome di efficacia clinica è stato analizzato il tasso di ospedalizzazione per SC confrontando i 12 mesi post impianto con l'anno precedente (*Brugts et al*, 2021). Come riportato nella **Figura 6** i dati emersi confermano una riduzione del tasso di ospedalizzazione a 12 mesi dall'impianto e dall'inizio del monitoraggio da remoto della PAP rispetto all'anno precedente (HR 0,38, IC 95%: 0,31-0,48) (*Brugts et al*, 2021). A supporto dei dati per il panorama europeo lo studio post-market COAST ha preso in considerazione 100 pazienti provenienti da centri UK con le caratteristiche cliniche già descritte

negli studi precedentemente citati, nei quali si è osservata una riduzione dei ricoveri per SC dell'82% a 12 mesi dall'impianto rispetto ai 12 mesi precedenti (0,27 vs. 1,52 eventi/paziente-anno rispettivamente $p < 0,0001$) (Cowie *et al*, 2022) .

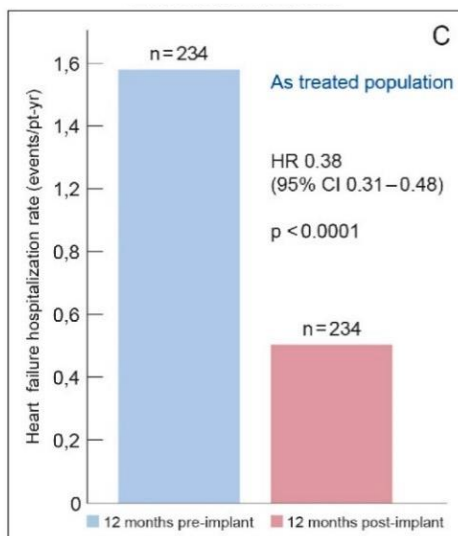


Figura 6: Tasso di ospedalizzazioni a 12 mesi dall'impianto rispetto all'anno precedente (Brugts *et al*, 2021)

Il primo Trial Randomizzato europeo è MONITOR-HF (Brugts *et al*, 2023) che ha arruolato 348 pazienti da 25 centri in olanda di cui 176 nel gruppo CardioMEMS e 172 nel gruppo di controllo. L'endpoint primario considerato è stata la differenza media del punteggio totale fornito dal questionario Kansas City Cardiomyopathy questionnaire (KCCQ) a 12 mesi dall'impianto. Dai risultati è emersa una differenza media significativa del punteggio del KCCQ tra i due gruppi di 7,13 (1,51 a 12,75, $p=0,013$) a favore del gruppo CardioMEMS.

La metanalisi di Clephas. (2023) che ha incluso i tre trial randomizzati sopra descritti (CHAMPION, GUIDE-HF, MONITOR-HF) ha evidenziato come l'utilizzo di CardioMEMS per gestire il trattamento dei pazienti con SC riduca episodi di riacutizzazione dell'SC e conseguenti ospedalizzazioni. Nello specifico i seguenti endpoints compositi e non si sono dimostrati a favore del gruppo CardioMEMS:

- L'endpoint composito di ospedalizzazioni totali per SC e mortalità per tutte le cause: 0,53 eventi per paziente/anno, gruppo CardioMEMS e 0,73 eventi per paziente/anno, gruppo di controllo;
- Endpoint composito di ospedalizzazioni per SC e visite urgenti ospedaliere: 0,44 eventi per paziente/anno nel gruppo CardioMEMS; 0,63 eventi per paziente/anno nel gruppo di controllo;
- Endpoint composito di ospedalizzazioni per SC, visite urgenti ospedaliere e mortalità per tutte le cause: 0,56 eventi per paziente/anno nel gruppo CardioMEMS; 0,76 eventi per paziente/anno nel gruppo di controllo;

- Endpoint ospedalizzazioni per SC: 0,41 eventi per paziente/anno nel gruppo CardioMEMS; 0,59 eventi per paziente/anno nel gruppo di controllo;
- Endpoint mortalità per tutte le cause: 0,12 eventi per paziente/anno vs 0,13 eventi per paziente/anno.

Riguardo il panorama italiano la letteratura scientifica riguardo l'efficacia clinica e l'utilizzo in contesti "real world" del dispositivo è molto limitata. Tuttavia, recentemente è stato pubblicato lo studio sull'esperienza italiana dell'ospedale di Salerno (Visco et al, 2024) che ha arruolato 7 pazienti con le caratteristiche cliniche già descritte negli studi precedenti. I pazienti sono stati monitorati quotidianamente da remoto sia per ottimizzare la terapia medica domiciliare che per orientare la gestione delle infusioni ospedaliere di Levosimendan. In particolare se rilevato un trend in aumento della PAP il medico cardiologo contattava telefonicamente il paziente per ottimizzare la terapia. Dalle analisi statistiche è emerso che a seguito dell'impianto di CardioMEMS la QoL dei pazienti (misurata tramite EQ-5D) risultava migliorata rispetto al periodo pre impianto (pre 58,57 ± 10,29 vs 1 anno post 84,29 ± 19,02; p=0,008). Inoltre, è stata osservata una riduzione del 75% nel numero totale di ospedalizzazioni (24 ospedalizzazioni in media nei 12 mesi precedenti l'impianto rispetto a 6 ospedalizzazioni in media ad un anno dall'impianto) e una riduzione dell' 81% del numero di giornate di degenza (231 giornate in media di ospedalizzazione nei 12 mesi precedenti l'impianto rispetto a 45 giorni in media di ospedalizzazione ad un anno dall'impianto). Un altro dato rilevante è risultato essere la frequenza dei cambi di terapia farmacologica che passa da 0,56 cambi terapia al mese nella fase pre impianto a 2,56 cambi terapia al mese nella fase post impianto. Infine, l'utilizzo del dispositivo ha consentito di risparmiare 105 fiale di Levosimendan (Clephas et al, 2023).

un ulteriore contributo potrà essere fornito da un progetto di ricerca ministeriale finalizzato dal titolo "Definition and testing of a new model of clinical governance based on the integration of tools such as Health Technology Assessment, Clinical Practice Guidelines, Clinical Pathways, and healthcare performance measurement for planning, implementation and management of healthcare interventions in different settings – INTEGRATE HEALTH GOV" dal quale è stato realizzato uno studio osservazionale prospettico nazionale monocentrico che si sta svolgendo nel territorio lombardo, presso l'Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) "Grande Ospedale Metropolitano Niguarda" e che verrà approfondito nel capitolo 3 "ricerca e analisi critica della documentazione".

CO7-Miglioramento di esiti riferiti o risultati percepiti dai pazienti

Oltre all'impatto sulla sanità globale, lo scompenso cardiaco comporta uno stravolgimento della vita del singolo e della sua famiglia da diversi punti di vista. Nello specifico, l'insufficienza cardiaca porta con sé una serie di complicanze a livello psicofisico quali: fatigue, depressione, ansia, gonfiore, affaticamento, affanno/dispnea e isolamento sociale, che ben presto conducono la patologia verso la cronicità, e che, unitamente alle terapie prolungate e spesso invasive, hanno un impatto negativo

sulla qualità di vita (QOL) del paziente e della sua famiglia. (Moradi et al, 2019). A tal proposito, recenti studi hanno individuato una diretta correlazione tra bassi livelli di qualità della vita, frequenti ospedalizzazioni ed elevati costi imposti al SSN e alle famiglie (Angerman et al, 2020). I dati di riferimento riguardo la correlazione tra qualità di vita percepita e SC provengono dallo studio di metanalisi svolto da Moradi et al. (2019). Sono stati inseriti 70 studi del ventennio 2001-2018 riguardanti 23 paesi di tutto il mondo. Per la valutazione della QOL percepita in pazienti con SC sono stati utilizzati questionari clinici appositi quali: Short Form Health Survey (SF-36), ED-5Q, The World Health Organization Quality Of Life (WHOQOL-BREF) (generici); KCCQ, McGill Quality of Life Questionnaire (MQOL) (specifici per patologia) (Moradi et al, 2019). Dai risultati si evince che i pazienti affetti da SC presentano livelli bassi-moderati di qualità della vita percepita, in particolare i soggetti in età geriatrica (>65 anni) (Moradi et al, 2019). Uno spunto interessante riguarda il dato per cui la popolazione statunitense (con diagnosi di SC) sembrerebbe percepire una peggiore qualità di vita, rispetto ai paesi europei. L'ipotesi è che ciò sia dovuto alle differenze nei SSN ed alla maggiore iniquità di accesso alle cure presente nel nord America (Blair et al, 2013).

Come accennato, anche il nucleo familiare risente degli effetti della patologia, in particolare coloro che assumono il ruolo di caregiver spesso aiutano il paziente con le attività di vita quotidiana e a prendersi cura di sé (Wingham et al, 2015). Inoltre, sono indispensabili durante tutto il percorso di cura, in quanto si occupano di monitorare eventuali sintomi, prenotare appuntamenti in ospedale e raccogliere informazioni dai clinici atte al miglioramento del self-care e della compliance alle terapie (Wingham et al, 2015); ciò crea nel paziente il cosiddetto "supporto sociale percepito" che consente di ridurre il rischio di riospedalizzazioni e contribuisce al miglioramento della QoL (Wingham et al, 2015).

Tuttavia, da recenti ricerche è emerso che sia i pazienti con diagnosi di SC che i loro caregiver possono sperimentare condizioni di disagio psicologico che in alcuni casi sfocia in vere e proprie psicopatologie. A riguardo, dalla letteratura scientifica emerge che i pazienti con diagnosi d'insufficienza cardiaca hanno circa il 20% in più di probabilità di sviluppare problematiche psicologiche (depressione, ansia, isolamento sociale, stress cronico) rispetto a soggetti sani (Loosen et al, 2022). Dal momento in cui viene comunicata la diagnosi, s'innescia un processo psicologico di adattamento a questa nuova condizione medica, che di fatto è anche una condizione psicologica (Celano et al, 2019). Nella gran parte dei casi questi pazienti strutturano una serie di strategie disfunzionali di non accettazione della malattia cronica e di ciò che ne consegue (Ladwig et al, 2022). Nello specifico, la presenza di disordini psichiatrici come depressione e ansia può complicare l'aderenza a determinati trattamenti terapeutici incrementando gli accessi ospedalieri e la mortalità (Ladwig et al, 2022). Allo stesso modo, da recenti ricerche è emerso che i caregiver sperimentano alti livelli di "Burden", depressione, ansia, solitudine e senso di incertezza, la cui espressione è maggiore nei casi in cui anche i pazienti ne soffrono (McIlfatrick et al, 2018). Questa condizione è dovuta

principalmente al carico di responsabilità, all'imprevedibilità della malattia e spesso anche alla mancanza di informazioni chiare da parte degli operatori sanitari riguardanti, per esempio: le condizioni del paziente, la sintomatologia e cosa aspettarsi ora e in futuro (McClfattrick et al, 2018). In effetti, da una serie di studi di metanalisi è emerso che il bisogno maggiormente espresso dai caregiver riguarda la messa in atto di interventi di psicoeducazione, non solo con incontri programmati, ma anche tramite contatti telefonici da parte del personale infermieristico e medico, atti a fornire informazioni che possano supportarli nella gestione quotidiana del paziente (McClfattrick et al, 2018).

L'aspetto che verrà approfondito di seguito sarà la percezione della qualità di vita in pazienti con SC in seguito all'impianto di CardioMEMS. Criterio rilevante, in quanto fornisce informazioni riguardo l'esperienza soggettiva del paziente rispetto al percorso di cura attuato con il monitoraggio da remoto e più in generale con la telemedicina. I dati di riferimento provengono dallo studio europeo multicentrico prospettico non randomizzato MEMS-HF, analizzato negli studi di metanalisi realizzati da Radhoe et al. (2021) e Brugts et al. (2021) dal quale emerge un miglioramento significativo nella percezione della propria qualità di vita a 12 mesi dall'impianto del *device* (Angerman et al, 2020) come riportato nella **Figura 7**. I pazienti sono stati valutati tramite il KCCQ, un questionario clinico specifico per l'SC il quale offre un quadro multidimensionale del funzionamento psico-fisico del paziente (Miani et al, 2003). Ulteriori dati a supporto provengono dal Trial Clinico Randomizzato MONITOR-HF (Brugts et al, 2023) svolto in Olanda, il quale ha considerato come primo outcome di efficacia la QoL. Il questionario è stato somministrato sia ai pazienti del gruppo di controllo che ai pazienti del gruppo CardioMEMS a 3, 6 e 12 mesi. I risultati confermano il trend in miglioramento della QoL, infatti la differenza media nella variazione del punteggio complessivo al KCCQ dal *baseline* al *follow up* di 12 mesi è stata di 7.13 (1.51 a 12.75; $p = 0,013$) a favore del gruppo CardioMEMS come descritto nella **Figura 8**. (Brugts et al, 2023).

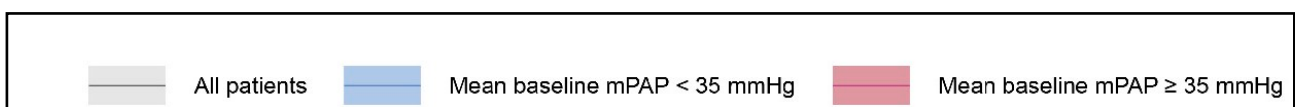
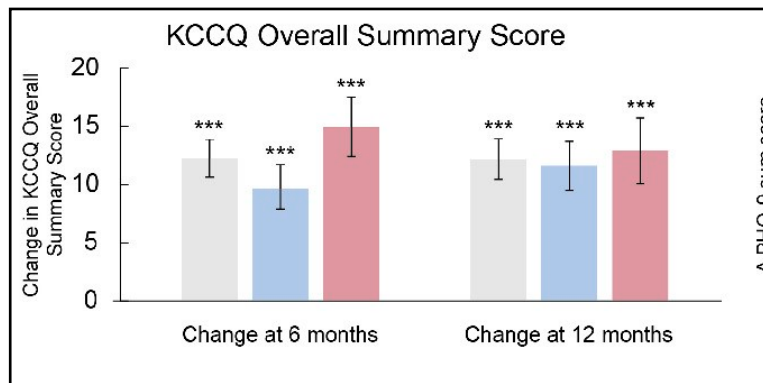


Figura 7: Punteggi KCCQ a 6 e 12 mesi dall'impianto di CardioMEMS (Angerman et al, 2020)

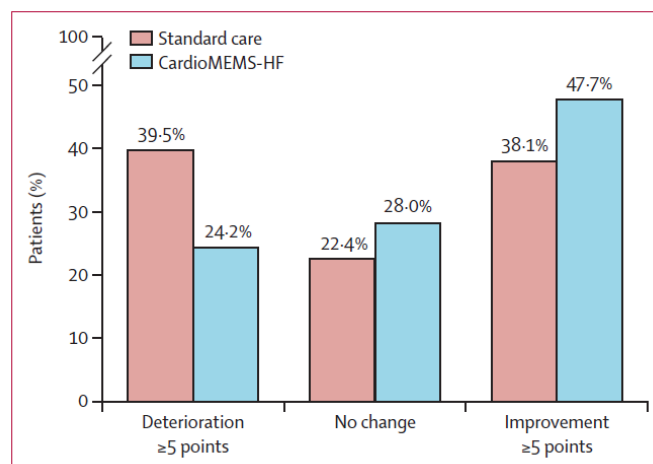


Figura 8: variazioni dei Punteggi KCCQ a 12 mesi dall'impianto di CardioMEMS (Brugts et al, 2023)

Risultati simili sono stati ottenuti anche dal gruppo di ricerca di *Visco et al.* (2024) che ha svolto uno studio presso l'ospedale di Salerno. Anche in questo caso è emerso un trend in miglioramento della QoL (misurata tramite il questionario EQ-5D) nei 12 mesi successivi all'impianto di CardioMEMS rispetto ai 12 mesi precedenti (pre $58,57 \pm 10,29$ vs 12 mesi post $84,29 \pm 19,02$, $p = 0,008$).

Nonostante le evidenze riportate, ad oggi, gli studi condotti in Europa e in particolare in Italia, riguardo la valutazione della qualità della vita percepita in pazienti con diagnosi di SC in seguito ad impianto CardioMEMS e telemonitoraggio, in confronto a pazienti gestiti tramite terapia standard, richiedono ulteriori approfondimenti.

Un contributo potrà essere dato dal progetto di ricerca ministeriale che si sta svolgendo attualmente presso l'ASST GOM Niguarda e di cui uno degli obiettivi salienti della ricerca sarà proprio la

valutazione dell'eventuale presenza nel tempo di modificazioni del tono dell'umore (eventuale sintomatologia ansioso-depressiva e/o relativa ad affaticamento emotivo) e il grado di benessere globale (QoL, livello di autonomia, gestione delle attività di vita quotidiana) in seguito all'impianto di CardioMEMS in pazienti affetti da SC, in confronto a pazienti sottoposti a gestione terapeutica standard. Seguirà un approfondimento dello studio in oggetto nel capitolo 3 "ricerca e analisi critica della documentazione".

CO8-Carenza di alternative

Attualmente pazienti sintomatici con diagnosi di SC avanzato/refrattario in classe NYHA III e con frazione di eiezione ridotta (<40%) vengono trattati con terapia farmacologica e quando possibile con dispositivi di assistenza meccanica al circolo a breve termine sino a quando e se non sarà possibile eseguire l'impianto di un supporto meccanico al circolo permanente o il trapianto cardiaco. Oltre alla terapia farmacologica, per la gestione dei pazienti, è possibile avvalersi dell'impianto di dispositivi medici atti a supportare la funzionalità cardiaca. I più diffusi sono (*Stretti et al, 2021*):

- Defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD): Questo dispositivo genera degli impulsi elettrici, che stimolano la contrazione di uno o più atri e/o ventricoli in presenza di disturbi della conduzione dell'impulso elettrico, consentendo così al cuore di svolgere in modo adeguato il proprio ruolo di pompa, ma ha anche la capacità di poter erogare, in caso di un'aritmia potenzialmente letale, una scarica elettrica al cuore attuando un "reset" al battito e ristabilendo un ritmo regolare;
- Terapia di Resincronizzazione Cardiaca (CRT): Questo dispositivo invia piccoli impulsi elettrici alle due camere cardiache inferiori per aiutare l'organo a pompare il sangue in modo più efficiente;
- Dispositivo di Modulazione della Contrattilità Cardiaca (CCM): Questo sistema innesca una risposta cellulare fisiologica determinando un miglioramento della performance cardiaca e un rimodellamento ventricolare inverso, senza necessità di una richiesta supplementare di ossigeno (*Cappannoli et al, 2021*).

Più nello specifico, la terapia farmacologica si avvale di farmaci atti a contrastare anomalie neuro-ormonali e metaboliche e a controllare il volume dei liquidi tramite diuretici (*Priori et al, 2015; Crespo-Leiro et al, 2018*). Questa sottocategoria di pazienti con SC viene gestita anche con farmaci come Valsartan (inibitore dei recettori dell'angiotensina (ARB) e Sacubitril (inibitore della neprilisina) (*Agenzia Italiana del Farmaco, 2015*). Tuttavia, i pazienti in stato più avanzato ed in condizioni cliniche instabili possono usufruire anche di farmaci inotropi (Dobutamina, Milrinone) volti a migliorare i parametri emodinamici, in particolare la contrattilità cardiaca. La gestione della terapia nel breve e nel lungo periodo avviene tramite cateterismo cardiaco destro (CCD) (procedura

di cardiologia interventistica ospedaliera), che in casi specifici può integrarsi nel follow-up a monitoraggio emodinamico da remoto tramite l'impianto di specifici device che consentono una rigorosa vigilanza clinica. (Givertz et al, 2017).

Attualmente la procedura standard di riferimento per la rilevazione delle pressioni polmonari oggi è rappresentata dall'utilizzo dell'ecocardiografia con *doppler* (metodologia indiretta) e dal CCD (metodologia diretta) e test con vasodilatatore; tale procedura presenta però il limite di valutare il paziente in condizioni non fisiologiche, poiché eseguito in sala di emodinamica ed in modalità estemporanea.

Il trattamento nel lungo periodo si avvale di farmaci come Milrinone, Dobutamina, Dopamina e di infusioni pianificate ogni 2-4 settimane di Levosimendan, il quale viene utilizzato come mezzo per ridurre considerevolmente la necessità di ricoveri ricorrenti. Ciò permette di preservare il profilo emodinamico e la funzionalità degli organi vitali. Inoltre, Levosimendan, grazie alla presenza al suo interno di un metabolita attivo, consente il permanere dei suoi effetti emodinamici nel lungo periodo, nonostante rimanga da fare chiarezza riguardo l'entità e la durata degli stessi in un quadro di SC. (Altenberger et al, 2014; Perna et al, 2016; Ammirati et al, 2013). Ad oggi il sistema CardioMEMS risulta essere l'unico dispositivo diagnostico approvato con marchio CE.

CO9-Grado di consenso nelle linee guida cliniche e stato regolatorio

CardioMEMS ha ottenuto l'approvazione da parte della FDA nel maggio del 2014 poco dopo la pubblicazione dei dati riguardanti la sicurezza del dispositivo emersi dallo studio CHAMPION. Nello stesso anno (10 ottobre 2014) CardioMEMS ha anche ottenuto il marchio CE che lo rende l'unico sensore per SC approvato da entrambi gli enti governativi (Brugts et al, 2021). Inoltre, l'utilizzo del dispositivo è stato inserito nelle linee guida ESC 2016 (Ponikowski et al, 2016) e attualmente previsto dalle linee guida ESC 2021 (McDonagh et al, 2021) in pazienti con SC sintomatico al fine di ridurre le giornate di ospedalizzazione. La classe di raccomandazione è la IIb e il livello di evidenza è il B. Le stesse raccomandazioni sono previste anche dalle linee guida AHA/ACC/HFSA (American Heart Association, American College of Cardiology, Heart Failure Society of America) pubblicate nel 2022 (Heidenreich et al, 2022).

D5_Impatto economico e finanziario della tecnologia

C10-Impatto finanziario su spese sanitarie dirette

Il monitoraggio da remoto con CardioMEMS è di fondamentale importanza per ottimizzare il trattamento dei pazienti con SC in quanto permette di individuare precocemente i cambiamenti nella pressione arteriosa polmonare, anticipare i tempi di intervento e ottimizzare la terapia medica in modo da prevenire episodi gravi di SC. In termini di costo, l'impianto del sistema CardioMEMS comporta una spesa iniziale da parte del SSN dovuta al costo della tecnologia in essere di € 12.000, il costo per ospedalizzazione di SC (DRG 127) di € 3.285 (DGR n. XII/285 15.05.2023) e il costo della procedura di impianto di € 1.528 (Codina et al. 2024). Sebbene l'impianto di CardioMEMS comporti un costo iniziale da parte del SSN, il sistema permette di ottimizzare la gestione del paziente con scompenso, evitando le ospedalizzazioni dovute allo SC e migliorando la QoL del paziente. Tutto ciò si riflette in un'ottimizzazione nell'utilizzo delle risorse sanitarie, infatti, numerosi studi, riportati al paragrafo successivo (C11) hanno dimostrato che il sistema è costo-efficace. Già alla fine del secondo anno, è stato stimato che il sistema CardioMEMS HF riduce i costi in confronto alla gestione standard del paziente scompensato (Codina et al. 2024). Basandosi sui risultati delle varie analisi, il sistema CardioMEMS risulta essere, in Europa, una strategia efficiente nel medio e lungo termine.

C11-Impatto finanziario su altre spese sanitarie

In letteratura sono disponibili varie analisi di costo-efficacia che hanno utilizzato come fonte dei dati i risultati del trial Champion (Martinson et al. (2017); Schmier et al. (2017); Cowie et al. (2017); Cowie et al. (2022)). Tutte le analisi concordano sul risparmio economico derivante dal monitoraggio in remoto con sistema CardioMEMS dei pazienti con SC dovuto ad una miglior gestione del paziente. Recentemente sono state pubblicate tre analisi sull'impatto economico del sistema CardioMEMS che hanno utilizzato dati europei (Codina et al. (2024), Mokri et al. (2024), Visco et al. (2024)) e che verranno di seguito descritte.

Lo studio di Visco et al. (2024) è uno studio real-world condotto in una struttura ospedaliera in Italia che ha valutato l'impatto economico del sistema CardioMEMS HF. Il numero di ospedalizzazioni è stato di 0,46 eventi per paziente all'anno nel periodo pre-impianto di CardioMEMS e 0,23 eventi per paziente all'anno nel periodo post. Il 64% delle ospedalizzazioni nel periodo pre-impianto erano non programmate, mentre nel periodo post-impianto solo il 39% delle ospedalizzazioni erano non programmate. I risparmi netti sono stati calcolati sottraendo dal costo del device (€ 12.000 per paziente, totale di € 84.000 per i 7 pazienti) il risparmio dovuto alla riduzione delle ospedalizzazioni, di circa € 95.000, risultando in un valore di € 11.000 per i 7 pazienti, ovvero un risparmio di circa € 1.570 in media a paziente. Considerando un periodo di osservazione di 12 mesi pre e post-impianto di CardioMEMS, è stato stimato un risparmio di € 860 a paziente. Inoltre, è stata eseguita un'analisi

ad-hoc considerando le infusioni di Levosimendan. Il costo di un'ospedalizzazione dovuto ad un'infusione di Levosimendan è di circa € 1.500 per infusione (€ 500.00/giorno). CardioMEMS consente di prolungare l'intervallo di somministrazione del Levosimendan, evitando un protocollo fisso di 21 giorni tra due infusioni; ciò porta ad una riduzione dei costi per il farmaco di € 205.158 e un totale di 315 giorni di degenza evitati. Per concludere, i risparmi totali sono stati di circa € 216.223, con 649 giorni di degenza evitati. La strategia di monitoraggio remoto con il sistema CardioMEMS contribuisce ad un efficiente uso delle strutture ospedaliere, risorse umane e costi.

Lo studio di *Codina et al. (2024)* è uno studio economico di costo-beneficio, condotto presso una struttura ospedaliera universitaria spagnola. Sono stati considerati i costi del device, della procedura di impianto, di esami e visite ambulatoriali. La tariffa per il solo monitoraggio da remoto è stata calcolata considerando come base di partenza lo stipendio medio di un infermiere ed il tempo che quest'ultimo impiega per lo svolgimento dell'attività di monitoraggio (30 minuti al giorno per cinque giorni settimanali). In **Figura 9** i dettagli dei costi considerati.

Parameter	Cost	Source(s)
CardioMEMS HF device (each)	€11 440	Own
Pillow (each)	€1 210	Own
Implant procedure	€1 528	15
Computed tomography of the chest	€110	15
Thoracic computed tomography angiography	€235	15
Outpatient costs		
Monitoring by the nurse (30 min. daily, 5 days a week)	€16.31	16
Regular visits with the nurse (every 4 months)	€80	16
Regular visits with the cardiologist (every 6 months)	€80	16
Hospitalization (per day)	€674	15

Figura 9: Descrizione costi e risorse (Codina et al, 2024)

La **Figura 10** mostra il confronto tra i costi e i benefici per i pazienti prima e dopo l'impianto del sistema CardioMEMS HF per il primo anno. Nel periodo post-impianto, i costi sono dati principalmente dal costo del device e della procedura di impianto, mentre nel periodo pre-impianto, i costi per le ospedalizzazioni rappresentano la voce predominante.

	Costs and benefits per patient			
	Post-CM	%	Pre-CM	%
CardioMEMS				
Device	€11 440	56.8%	€0	0%
Pillow	€1 210	6.0%	€0	0%
Implant procedure	€1 528	7.6%	€0	0%
Complications	€462	2.3%	—	—
Total device cost	€14 640	72.7%	€0	0%
Outpatient costs				
Monitoring	€63	0.3%	€0	0.00%
Nurse	€240	1.2%	€240	2.5%
Cardiologist	€160	0.8%	€160	1.7%
Total outpatient cost	€463	2.3%	€400	4.1%
Hospitalization	€5 047	25.0%	€9 248	95.9%
Total costs	€20 150	100.0%	€9 648	100.0%
Benefits				
QALYs	€7 500	—	€0	—
Monetary value	€12 650	—	€9 648	—

Figura 10: analisi costi-benefici - follow-up di 1 anno (Codina et al, 2024)

Inoltre, dallo studio in oggetto, è emerso che il tasso di ricovero per riacutizzazione di SC risulta essere significativamente inferiore rispetto all'anno precedente all'impianto di CardioMEMS ($p = 0,001$) come descritto nella **Figura 11**. Considerando i dati attuali si stima che entro due anni dall'impianto del dispositivo i costi rispetto alla gestione standard del SC possano ridursi notevolmente (Codina et al, 2024).

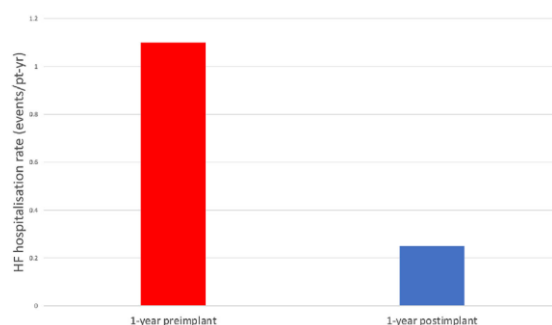


Figura 11: Tasso di ospedalizzazioni per SC (confronto ad 12 mesi post impianto) (Codina et al, 2024)

Inoltre, è stato stimato che, al termine del secondo anno dall'impianto del CardioMEMS, il sistema riduce i costi in confronto alla gestione standard con benefici netti di € 346. Per concludere risultati emersi dallo studio in esame supportano l'utilizzo del monitoraggio da remoto della PAP tramite l'utilizzo di CardioMEMS come strategia efficace a medio e lungo termine all'interno dei contesti sanitari europei. Infatti, emerge come il dispositivo produca notevoli benefici soprattutto in termini di prevenzione dei ricoveri per SC, in particolar modo per quei pazienti considerati ad alto rischio di frequenti riospedalizzazioni (Codina et al, 2024). Lo studio di Mokri et al. (2024) è un'analisi di costo-efficacia del trial clinico olandese MONITOR-HF che ha stimato un ICER ad 1-anno di € 186.481 per QALY. Questa è una sovrastima in quanto l'orizzonte temporale di 12 mesi non permette di catturare tutti i benefici, mentre cattura tutti i costi dovuti al sistema CardioMEMS. Considerando l'intero arco

di vita dei pazienti, è stato stimato un ICER di € 20.753 per QALY, che rispetta la soglia di accettabilità di € 50.000 per QALY, presa come riferimento in Olanda. Nell'analisi sono stati inclusi i costi relativi alle ospedalizzazioni, monitoraggio remoto, valutazioni di laboratorio e cambiamenti di terapia medica in entrambi i due gruppi. L'analisi suggerisce come il monitoraggio in remoto con CardioMEMS, in aggiunta alla terapia standard, sia costo-efficace per pazienti con SC sintomatico da moderato a severo in Olanda. In tabella si illustra il riepilogo dei costi, QALY e ICER per i sopra citati studi.

Autori	Arco temporale	Costi		QALYs		ICER (Costi/QALY)
		CardioMEMS	Gruppo di controllo	CardioMEMS	Gruppo di controllo	
Martinson et al (2017)**	Analisi a 5 anni	U.S \$ 140.966 (€ 130.283)*	U.S \$ 133.681 (€123.546)*	2.56	2.16	U.S \$ 18.515 (€ 17.109)*
Schmier et al (2017)	Analisi a 5 anni	US \$ 188.880 (€ 174.545)*	U.S \$ 162.772 (€ 150.419)*	2,509	1,926	U.S \$ 44.832 (€ 41.427)*
Cowie et al (2017)	Analisi a 10 anni	£ 17.104 (€ 20.063)*	£ 6.189 (€ 7.259)*	3.14	2.57	£ 19.274 (€ 24772)
Cowie et al (2023)	Analisi a 10 anni	£ 29.107 (€ 34140)*	£ 22.770 (€ 26707)*	2.94	2.62	£ 19.761 (€ 23176)*
Desai et al (2017)	No costo/efficacia. La riduzione del rate di ospedalizzazioni per HF, a 6 mesi, porta ad una riduzione dei costi di \$ 7.433 (€ 6871)*per paziente					

Tabella 2: Descrizione dettagliata degli studi (Martinson et al, 2017; Schmier et al, 2017; Cowie et al, 2017; Desai et al, 201)

C12-Impatto su altre spese non sanitarie

NA

D6_Impatto Organizzativo

C13- Conseguenze organizzative per il dipartimento aziendale utilizzatore

Il primo aspetto da considerare è la necessità di allocare personale sanitario formato per il controllo in remoto dei pazienti con il sistema CardioMEMS HF. La piattaforma che consente il monitoraggio in remoto del sistema CardioMEMS *Merlin.NET* è la stessa già utilizzata da anni per il monitoraggio dei Pacemaker ed ICD; perciò, in azienda esiste già personale sanitario dedito al monitoraggio con *Merlin.NET*. Come è stato riportato nei paragrafi precedenti, il sistema CardioMEMS HF riduce il numero di ospedalizzazioni per SC risultando in una programmazione efficiente e ottimale del personale sanitario.

C14- Conseguenze organizzative per altri dipartimenti aziendali

NA

C15- Conseguenze organizzative per il sistema sanitario

L'assenza di un codice procedurale ICD-9-ICM che descriva univocamente l'impianto di CardioMEMS e quindi un adeguato rimborso non permette la diffusione del sistema CardioMEMS. Sebbene il sistema comporti una spesa iniziale, come precedentemente illustrato, in una logica a lungo termine i benefici superano i costi. Inoltre sottolineiamo, come in Regione Lombardia, il monitoraggio da remoto di pazienti con CardioMEMS non sia riconosciuto a livello amministrativo, e quindi non esiste una tariffa ad- hoc per monitoraggio da remoto dei pazienti.

D7_Equità e impatto etico, impatto sociale, impatto legale

C16 - Equa opportunità di accesso

Un appropriato e diffuso utilizzo della tecnologia in oggetto garantirebbe ai pazienti con SC di poter usufruire su tutto il territorio regionale di tutti i benefici precedentemente descritti forniti dal sistema CardioMEMS.

C17 - Pressione e difficoltà dei portatori di interesse

La presenza di una codifica di rimborso per l'impianto di CardioMEMS e del monitoraggio da remoto faciliterebbe la diffusione della tecnologia secondo criteri di appropriatezza e ottimizzazione a vantaggio dei pazienti, operatori sanitari e produttori in egual misura.

C18 - Adesione a requisiti legali e al mandato del SSN

NA

C19 - Implicazioni strategiche per azienda

NA

C20 - Implicazioni strategiche per il SSN

NA

Eventuali altre informazioni

NA

Ricerca e analisi critica della documentazione

Il presente ALERT HTA non è una revisione sistematica ed è stato redatto in coerenza con le indicazioni regionali nel programma regionale di valutazioni HTA e tenendo presente le raccomandazioni della collaborazione europea EUnetHTA.

Quesito e Metodi

Tabella PICODAT

Popolazione	Pazienti con diagnosi di scompenso cardiaco avanzato/refrattario contestuale a disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (classe NYHA III) e frazione di eiezione ridotta (FE <40%), candidabili o non candidabili per la lista trapianto in terapia continua con farmaci inotropi (es. Dobutamina, Milrinone) e infusioni ripetute e programmate di Levosimendan in Day Hospital, e che eventualmente hanno iniziato un nuovo trattamento orale per SC con Sacubitril/Valsartan. I pazienti devono avere almeno un ricovero all'anno per SC.
Intervento	CardioMEMS™ – dispositivo per il monitoraggio da remoto della PAP.
Comparatore	Percorso terapeutico standard (<i>standard of care</i>) svolto in accordo con le linee guida dell' European Society Of Cardiology (ESC) 2021 (McDonagh et al, 2021).
Outcome	<ul style="list-style-type: none">- Ospedalizzazioni a 12 mesi dall'impianto del dispositivo- Quantità di infusioni di Levosimendan svolte in 12 mesi dall'impianto del dispositivo e ulteriori outcome clinici riportati nella <i>tabella esiti</i> descritta di seguito.- Misure di esito riferite dal paziente (PROMs/PREMs)
Disegno	Studio osservazionale monocentrico
Ambiente (setting)	ASST GOM Niguarda: <ul style="list-style-type: none">- Reparto di Degenza Ordinaria (SC Cardiologia 2 Insufficienza cardiaca e Trapianti)- Reparto Di degenza Ordinaria Alta intensità (SC Cardiologia 2 Insufficienza cardiaca e Trapianti)- Reparto di Week Hospital (SC Cardiologia 2 Insufficienza cardiaca e Trapianti)- Day Hospital (SC Cardiologia 2 Insufficienza cardiaca e Trapianti)- Setting ambulatoriale per i controlli in remoto (Svolgimento del Monitoraggio da remoto)
Tempi	24 mesi

Outcome clinici

Gli outcome vengono classificati in una gerarchia di 4 aree principali in ordine decrescente di importanza:

- A) Mortalità**
- B) Outcome fisiologico o clinico**
- C) Impatto vitale**
- D) Prestazione di cura.**

Tabella Esiti (outcome) sanitari

A. Mortalità (<i>non si tratta di un outcome di mortalità ma di impatto sul numero di ospedalizzazioni evitate</i>)	B. Outcome clinico	C. Impatto vitale (<i>N. A</i>)	D. Prestazione di cura
Numero di ospedalizzazioni a 12 mesi dall'impianto del dispositivo (accessi PS o accessi diretti in DO)	FEVS		Misure di esito riferite dai pazienti (PREMs-PROMs) sia in termini di outcome clinici che di esperienza soggettiva
	Cambio di Classe funzionale NYHA		
	Quantità di infusioni di Levosimendan svolte a 12 mesi dall'impianto		
	NT-proBNP		
	Impianto di ICD e/o CRT		
	Inserimento o meno in lista trapianto cardiaco		
	Numero di cambi terapia per paziente		
	Variazioni dei valori di PAP tra <i>baseline</i> e <i>follow up</i> di 12 mesi		

Outcome economici

Gli outcome che verranno considerati per l'analisi economica sono stati classificati in 4 aree:

A) Impianto e Ospedalizzazioni

B) Costi del device e impianto

C) Costi delle complicazioni e visite di follow up

D) Costi del monitoraggio

Tabella Esiti (outcome) economici

A. Impianto e Ospedalizzazioni	B. Costi del device e impianto	C. Costi delle complicazioni e visite di follow up	D. Costi del monitoraggio
Numero medio di CCD svolti in 12 mesi	Costo totale del dispositivo	Costo delle visite ambulatoriali successive di follow up	Costo del monitoraggio da remoto (costo/paziente)
Tempo di occupazione sala	Costo della procedura	Costo delle complicanze legate all'impianto del dispositivo (per giornata)	
Giornate di degenza post intervento	Altri esami (eventuale TC e/o Angiografia)		
	Costo del kit di strumentario utilizzato per la procedura		

Protocollo dello studio osservazionale attualmente condotto presso l'ASST GOM Niguarda

TITOLO DELLO STUDIO: **Remote Pulmonary Artery Pressure monitoring with CardioMEMS in complex heart failure settings.**

OGGETTO DELLO STUDIO

Nell'ambito del Progetto di Ricerca Finalizzata Ministeriale dal titolo "Definition and testing of a new model of clinical governance based on the integration of tools such as Health Technology Assessment, Clinical Practice Guidelines, Clinical Pathways, and healthcare performance measurement for planning, implementation and management of healthcare interventions in different settings – INTEGRATE HEALTH GOV", l'ASST GOM Niguarda di Milano partecipa come applicant Institution di Regione Lombardia in qualità di WP 2, in particolare promuovendo un progetto di valutazione multidimensionale di Health Technology Assessment per il progetto televisita con valutazione di KPI (Main 1) e per il progetto telemonitoraggio nei pazienti con scompenso cardiaco (Main 2).

Questo secondo obiettivo verrà realizzato indagando nell'ambito della normale pratica clinica (PDTA (Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale) aziendale pubblicato sulla intranet del 26 aprile 2022, linee guida ESC 2021 - *McDonagh et al, 2021*) nei pazienti con scompenso cardiaco avanzato/refrattario gli effetti dell'introduzione del device CardioMEMS con telemonitoraggio da remoto della Pressione Arteriosa Polmonare (PAP), ricorrendo alla valutazione dei domini multidimensionali HTA secondo il modello Eunetha e esplicitati e rivisti nell'ambito del programma di Regione Lombardia. In una prima fase verrà effettuata una revisione sistematica della tecnologia, considerando gli aspetti di efficacia e sicurezza (già ampiamente dimostrati in letteratura), e quindi declinando in un secondo momento gli aspetti organizzativi, e partendo dalla definizione dei processi, la valutazione di costo-beneficio, nonché il benessere psicologico dei pazienti, rispetto al processo standard (*comparator*) di cura. Tale valutazione verrà eseguita in collaborazione dalla SC Qualità e Rischio Clinico con la SC Cardiologia 2 – Insufficienza cardiaca e trapianti con il titolo "Remote Pulmonary artery pressure monitoring with CardioMEMS in complex heart failure settings".

In Italia, nonostante i dati di sicurezza ed efficacia forniti anche dall'approvazione dell'FDA nel 2014 e l'introduzione nelle linee guida ESC 2021 (European Society Of Cardiology) (*McDonagh et al, 2021*), CardioMEMS non ha una tariffa di rimborso e solo recentemente è stato inserito nel flusso di monitoraggio dei dispositivi medici in Regione Lombardia (DGR N° XI / 5924 del 07/02/2022).

A questo riguardo uno degli obiettivi fondamentali dello studio sarà l'analisi di processo tra trattamento standard e tecnologia, ai fini di una valutazione dell'impatto organizzativo ed economico del percorso di gestione clinica di pazienti con SC sia sottoposti ad impianto CardioMEMS e telemonitoraggio, sia trattati con il percorso terapeutico standard, secondo una metodologia di coverage with evidence development (CED) (Ministero della Salute_Cabina di Regia_SG5).

Oltre agli aspetti riguardanti l'efficacia e la sicurezza del device, recenti ricerche si sono focalizzate anche sull'indagine della qualità della vita correlata alla salute nei pazienti affetti da SC portatori di CardioMEMS. In riferimento all'oggetto di studio, oltre alla qualità della vita, verrà indagata l'eventuale presenza nel tempo di modificazioni del tono dell'umore e più in generale del grado di benessere globale in pazienti con SC in classe NYHA III in seguito all'impianto di CardioMEMS, in confronto a pazienti sottoposti a gestione terapeutica standard.

In conclusione lo scopo del presente studio è sviluppare l'obiettivo assegnato a Regione Lombardia in qualità di Applicant Institution e all'ASST GOM Niguarda (WP 2) nell'ambito del progetto di Ricerca finalizzata "NET-2018-12368077_*Definition and testing of a new model of clinical governance based on the integration of tools such as Health Technology Assessment, Clinical Practice Guidelines, Clinical Pathways, and healthcare performance measurement for planning, implementation and management of healthcare interventions in different settings* _ INTEGRATE-HEALTH-GOV", di telemonitoraggio della pressione arteriosa polmonare utilizzando il dispositivo wireless CardioMEMS per un sottogruppo di pazienti (15 casi) con indicazione a trapianto o LVAD o con necessità di monitoraggio di terapia. Inoltre il progetto orizzontale, trasversale agli altri WP del NET, prevede la realizzazione e condivisione di Alert HTA, in collaborazione con il Centro Regionale HTA. L'obiettivo previsto dal presente studio, coerentemente con il risultato atteso dalla ricerca finalizzata, è quello di sviluppare un progetto per l'introduzione di una codifica specifica per i sistemi di monitoraggio cardiaci (quali CardioMEMS), nonché di una tariffa di rimborso adeguata al telemonitoraggio stesso, in linea anche con i tavoli tecnici di lavoro regionali. Infatti CardioMEMS non ha attualmente una tariffa di rimborso e solo recentemente è stato inserito nel flusso di monitoraggio dei dispositivi medici in Regione Lombardia (DGR N° XI / 5924 del 07/02/2022). Infatti CardioMEMS non ha attualmente una tariffa di rimborso e solo recentemente è stato inserito nel flusso di monitoraggio dei dispositivi medici in Regione Lombardia (DGR N° XI / 5924 del 07/02/2022).

OBIETTIVI

Obiettivi principali

- Nell'ambito di una valutazione multidimensionale, individuare i criteri organizzativi, gestionali e di costi-benefici al fine di estendere l'utilizzo di CardioMEMS nei centri specializzati nel trattamento dell'insufficienza cardiaca e nei centri trapianti di Regione Lombardia;
- Valutare l'implementazione di un codice di tracciabilità e rimborso che permetta di riconoscere il valore non solo del device, ma dell'intero percorso di gestione in termini di costo-efficacia tramite telemedicina, dei pazienti con diagnosi di SC cronico, anche ai fini di una migliore equità di accesso alle cure; Si testa in questo modo un modello di rimborso basato sullo sviluppo di prove evidence-based
- Indagare l'eventuale presenza nel tempo di modificazioni (miglioramento, stabilità, peggioramento) del tono dell'umore (eventuale sintomatologia ansioso-depressiva e/o relative ad affaticamento emotivo) e il grado di benessere globale (qualità della vita, livello di autonomia, gestione delle attività di vita quotidiana) in seguito all'impianto di CardioMEMS in pazienti con diagnosi di SC in stato avanzato (classe NYHA III), in confronto a pazienti sottoposti a gestione terapeutica standard, al fine di valutare la dimensione della percezione riferita dal paziente.

Obiettivi secondari

- Osservare la relazione tra i valori di PAP e l'infusione di Levosimendan al fine di valutare la possibilità di ottimizzare la terapia prevenendo un peggioramento del quadro clinico e di conseguenza accessi ospedalieri evitabili in pazienti con SC in lista per trapianto cardiaco o in trattamento "palliativo" con Levosimendan;
- Valutazione della PAP nelle quattro camere cardiache al fine di introdurre elementi utili ad affrontare la decisione di includere/escludere pazienti con diagnosi di scompenso cardiaco dalla lista trapianto. In particolare, verranno indagati tre possibili scenari: Assenza di PH basale; PH basale reversibile, PH basale irreversibile;
- Indagare la presenza di eventuali correlazioni tra la percezione globale della propria qualità di vita ed i livelli di tratti ansiosi e depressivi.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

È uno studio osservazionale monocentrico, della durata di 24 mesi, che prende in considerazione prospetticamente il campione di pazienti con indicazione clinica e tecnica all'impianto del device; dal punto di vista delle analisi di HTA i dati di comparazione con la procedura standard potevano essere recuperati dalla letteratura; tuttavia per rispondere alla esigenza di oggettivare il percorso all'interno di una realtà clinica pilota, nel rispetto del PICO delle valutazioni di HTA, il campione di pazienti verrà confrontato con analoga popolazione retrospettiva (prima della introduzione di cardioMEMS) e seguita con valutazione osservazionale prospettica per il confronto dei due processi di trattamento (standard verso innovazione tecnologica). Per quanto concerne la somministrazione dei questionari sulla qualità di vita e sul tono dell'umore si considereranno sia un campione retrospettivo con tempi differenti di somministrazione sia un campione prospettico di pazienti ai quali per scelta clinico - organizzativa non sia stato possibile impiantare il device.

Descrizione dei pazienti arruolati

Pazienti con diagnosi di scompenso cardiaco avanzato/refrattario contestuale a disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (classe NYHA III) e frazione di eiezione ridotta (FE <40%), in lista o no per trapianto cardiaco, in terapia continua con farmaci inotropi (es. Dobutamina, Milrinone) e infusioni ripetute e programmate di Levosimendan in Day Hospital, e che eventualmente hanno iniziato un nuovo trattamento orale per SC con Sacubitril/Valsartan. I pazienti devono avere almeno un ricovero all'anno per SC.

Attualmente sono stati sottoposti ad impianto CardioMEMS 17 pazienti le cui caratteristiche cliniche e demografiche verranno descritte di seguito.

Caratteristiche demografiche

Come illustrato nel Grafico 1 i pazienti arruolati hanno un'età media di 58 anni, il 76% sono di genere maschile e il 24% di genere femminile.

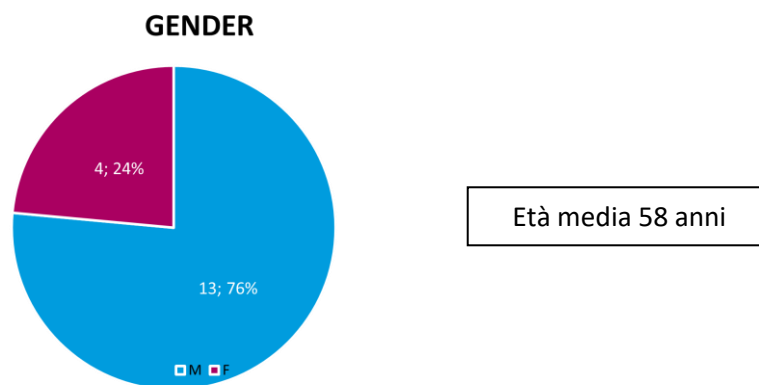


Grafico 3: descrizione età e genere della popolazione

Caratteristiche cliniche

Da aprile 2022 a novembre 2024 sono stati sottoposti ad impianto CardioMEMS 17 pazienti con le caratteristiche cliniche precedentemente descritte. Nella **tabella 2** sono riportate le diagnosi principali dei pazienti in oggetto.

Cardiopatia ischemica	Cardiomiopatia ipertrofica	Cardiomiopatia dilatativa non ischemica
3/17	2/17	12/17

Tabella 2: descrizione diagnosi principale (N° pazienti)

Nella **tabella 3** sono descritte le principali informazioni cliniche relative alla popolazione in oggetto.

Pazienti monitorati	Pazienti in lista trapianto cardiaco	Pazienti non in lista trapianto cardiaco	Pazienti trapiantati	Pazienti deceduti	Pazienti trattati con Levosimendan	Pazienti trattati con Sacubitril/Valsartan
12/17	9/17	6/17	2/17	3/17	17/17	16/17

Tabella 3: descrizione delle principali informazioni cliniche (N° pazienti)

Nello specifico i 3 pazienti deceduti riportano le seguenti caratteristiche:

- Paziente 1: fuori regione, deceduto 4 mesi dopo l'impianto di CardioMEMS;
- Paziente 2: fuori regione, deceduto 9 mesi dopo l'impianto di CardioMEMS;
- Paziente 3: fuori regione, deceduto 5 mesi dopo l'impianto di CardioMEMS.

Contestualmente si stanno arruolando i pazienti del gruppo di controllo che sarà composto da pazienti che hanno iniziato il trattamento prima dell'introduzione di CardioMEMS, osservati in modo prospettico per quanto concerne l'analisi del processo con gestione terapeutica standard, oltre che da pazienti per i quali non sia stato possibile impiantare il device per ragioni cliniche, pur avendo

caratteristiche simili al gruppo degli impiantati. Il numero di pazienti considerati per il controllo sarà simile a quello dei pazienti sottoposti a CardioMEMs in un rapporto 1:2.

I criteri di inclusione tengono conto dell'indicazione IFU per l'impianto del dispositivo, oltre che considerare le condizioni cliniche, tecniche e la compliance nel monitoraggio da remoto.

In particolare, si considerano

- Pazienti di età compresa tra i 18 e i 75 anni;
- Pazienti con diagnosi di SC avanzato/refrattario contestuale a disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (classe NYHA III) e FE ridotta (<40%);
- Pazienti trattati con infusioni ripetute e programmate di Levosimendan in Day Hospital;
- Pazienti con almeno un ricovero all'anno per SC;
- Pazienti in terapia ottimale (con o senza terapia di resincronizzazione cardiaca) come da terapia medica indicata/tollerata.

Non sono inclusi

- Pazienti con infezioni attive;
- Presenza di embolia polmonare in anamnesi patologica remota (APR);
- Intolleranza alla procedura di CCD;
- Presenza di patologie in comorbidity che potrebbero ridurre l'aspettativa di vita a <12 mesi.

Procedura

Per quanto riguarda i pazienti sottoposti ad impianto CardioMEMs e a monitoraggio da remoto della PAP verrà seguita la seguente procedura di trattamento clinico, come da pratica clinica indicata all'interno delle linee guida ESC 2021 (McDonagh et al, 2021) e nel PDTA aziendale dell'ASST GOM Niguarda per la gestione del paziente con insufficienza cardiaca.

Impianto di CardioMEMs tramite CCD e monitoraggio da remoto della PAP. Nello specifico il device viene posizionato in un ramo dell'arteria polmonare distale destra e l'introduzione avviene tramite accesso venoso femorale. In prima battuta avviene l'inserimento dell'introduttore attraverso l'accesso venoso scelto e solo dopo aver correttamente individuato il livello zero ed azzerato il sistema, il CCD può cominciare con l'introduzione del catetere di Swan-Ganz. Una volta gonfiato, il palloncino presente all'estremità distale del catetere consentirà di avanzare verso le cavità destre per la rilevazione delle curve pressorie (Atrio destro; Ventricolo destro: sistolica, diastolica; PAPm; Pressione Arteriosa Capillare Polmonare) e il posizionamento contestuale di CardioMEMs (Giuliani & Rossi, 2020). Il valore di PAPm misurato durante il CCD è utile per l'impostazione del goal emodinamico.

La rilevazione verrà eseguita settimanalmente per il primo mese o sino al raggiungimento del goal emodinamico impostato (PAPm ideale) e sarà comprensiva di chiamate telefoniche per il

monitoraggio di parametri clinici, che insieme alla PAP offrono costantemente un quadro completo delle condizioni di salute del paziente. Dopo il primo mese, il monitoraggio verrà svolto con cadenza mensile. Durante le chiamate telefoniche verranno monitorati:

- Sintomi (affanno/dispnea da classificare secondo la classe NYHA, comparsa di edemi declivi, dispnea parossistica notturna, gonfiore addominale o difficoltà maggiore nella digestione);
- Peso (variazioni di 1-2 kg in pochi giorni);
- Pressione arteriosa;
- Frequenza cardiaca;
- Eventuali ricoveri o necessità di modificare la terapia diuretica.

Il monitoraggio da remoto avviene tramite l'utilizzo del software *Merlin.net* (Patient Care Network, Abbott, Sylmar, CA) che riceve, tramite un meccanismo wireless, i dati relativi alla PAP (PAP media, sistolica e diastolica) (Figura 3) e alla frequenza cardiaca e nel quale, immediatamente dopo l'impianto, vengono inseriti: il piano di terapia farmacologica, i dati riferiti alla storia clinica del paziente e il goal emodinamico (PAPm ideale) da raggiungere.

La gestione terapeutica tramite monitoraggio da remoto della PAP si allinea alla terapia standard eseguita da pazienti con diagnosi di SC avanzato/refrattario in classe NYHA III secondo le linee guida ESC 2021 (European Society Of Cardiology) (McDonagh et al, 2021).

Per quanto riguarda i pazienti trattati con gestione terapeutica standard verrà svolta la seguente procedura in accordo con le linee guida ESC 2021 (European Society Of Cardiology) (McDonagh et al, 2021). I pazienti con SC avanzato/refrattario, ad oggi, vengono trattati con terapia farmacologica e quando possibile dispositivi di assistenza meccanica al circolo a breve termine sino a quando e se non sarà possibile eseguire l'impianto di un supporto meccanico al circolo permanente o il trapianto cardiaco. Nello specifico, la terapia farmacologica si avvale di farmaci atti a contrastare anomalie neuro-ormonali e metaboliche e a controllare il volume dei liquidi tramite diuretici (Piori et al, 2015; Crespo-Leiro et al, 2018). Inoltre, questa sottocategoria di pazienti con SC viene gestita anche con farmaci come Valsartan (inibitore dei recettori dell'angiotensina (ARB) e Sacubitril (inibitore della neprilisina) (Agenzia Italiana del Farmaco, 2015). Tuttavia, i pazienti in stato più avanzato ed in condizioni cliniche instabili possono usufruire anche di farmaci inotropi (Dobutamina, Milrinone) volti a migliorare i parametri emodinamici, in particolare la contrattilità cardiaca.

La gestione della terapia nel breve periodo avviene con la rilevazione della PAP tramite CDD estemporaneo, che permette, in caso di necessità, di agire nell'immediato con il cambiamento del piano di terapia farmacologica.

Viceversa, il trattamento nel lungo periodo si avvale di farmaci inotropi come Milrinone, Dobutamina in associazione a Dopamina (Mangiavacchi et al, 2008) e di infusioni pianificate ogni 2-4 settimane di Levosimendan.

Sia ai pazienti con diagnosi di insufficienza cardiaca in stato avanzato sottoposti ad impianto di CardioMEMS, che ai pazienti sottoposti a gestione standard, saranno somministrati un'intervista semi-strutturata e questionari clinici che verranno di seguito elencati, previa sottoscrizione del consenso informato. Per quanto riguarda la valutazione di pazienti gestiti con approccio standard, le tempistiche di somministrazione potranno essere differenti nel campione retrospettivo.

Strumenti

Questionari validati ed utilizzati in ambito clinico

- Scheda clinico-anamnestica: rilevazione di informazioni anamnestiche relative alla storia clinica del paziente (per es. Se è in terapia psicoterapica, se assume psicofarmaci), nonché domande atte ad indagare aspetti specifici della vita dei pazienti: età, occupazione, stato civile, istruzione, esercizio fisico, hobby;
- Beck Depression Inventory (*Beck et al, 1961; Beck et al, 1967; Beck et al, 1979*; adattamento italiano a cura di: *Sica, C & Ghisi, M; 2007*). Questionario clinico, costituito da 21 item che valutano i sintomi cognitivi, affettivi, motivazionali e somatici della depressione. Ogni item viene valutato con un punteggio variabile da 0 a 3 su una scala Likert. Lo scoring complessivo si ottiene sommando i punteggi per i 21 item, con un punteggio massimo pari a 63. Punteggi tra 0 e 13 indicano normali o minimi livelli depressivi e non sono considerati significativi dal punto di vista clinico; punteggi tra 14 e 18 depressione lieve-moderata; punteggi tra 19 e 29 depressione moderata-severa, infine punteggi tra 30 e 60 indicano livelli estremamente severi di depressione;
- State Trait Anxiety Inventory-Y (*Spielberg et al, 1968*; adattamento italiano a cura di *Predabissi, L; & Santinello, M, 1989*). Questionario clinico per la rilevazione dell'ansia di stato;
- Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (*Green, Porter, Bresnahan, Spertus et al, 2000*; adattamento italiano a cura di: *Miani et al, 2003*). Questionario clinico ampiamente utilizzato e specifico per pazienti con diagnosi di scompenso cardiaco. È formato da 23 items e fa riferimento a come il paziente si è sentito nelle due settimane precedenti. È un questionario preposto alla valutazione della qualità della vita da un punto di vista psico-fisico e sociale; esplora otto domini quali: limitazioni fisiche, stabilità dei sintomi, frequenza dei sintomi, peso dei sintomi, qualità della vita, grado di autonomia e limitazioni sociali.
- Il questionario SF-36 o Short Form-36 Health Survey (*Apolone, 1997*), sviluppato negli USA negli anni '80, misura differenti concetti di salute selezionati tra quelli utilizzati dal Medical Outcomes Study. Attraverso 36 domande a risposta multipla i dati vengono aggregati in 8 scale che indagano: Attività fisica, Ruolo e salute fisica, Dolore fisico, Salute in generale, Vitalità, Attività sociali, Ruolo e stato emotivo, Salute mentale. È stata inoltre messa a punto una

versione breve a 12 domande tradotta in lingua italiana (SF-12) (*Apolone et al.*, 2005).

Quest'ultima versione verrà utilizzata nel presente studio.

I dati ricavati dai questionari somministrati verranno conservati all'interno di un database sviluppato tramite REDCap (Research Electronic Data Capture, già in dotazione all'interno dell'ospedale Niguarda), protetto da chiave di sicurezza e al quale potranno accedere solo il Principal Investigator (PI) e i soggetti autorizzati.

Un'intervista semi-strutturata per una valutazione qualitativa

L'obiettivo dell'indagine sarà quello di raccogliere dai pazienti informazioni fornite il più spontaneamente possibile. Infatti, durante la conduzione delle interviste, si cercherà di dare spazio ai pazienti affinché si sentano autorizzati a raccontare ciò che, in quello specifico momento della loro vita, risulta pregnante. In generale, l'intervista permette di cogliere anche dei punti in comune tra i pazienti, per verificare se vi siano particolari credenze, stili cognitivi, strategie di coping e modalità di pensiero che possono fungere da fattori protettivi o al contrario da fattori di rischio per l'insorgenza di psicopatologie (ansia, depressione, stress cronico).

I colloqui verranno registrati tramite un registratore, previo consenso informato, e successivamente interamente trascritti. Le tracce audio saranno salvate in formato file WAV, conservate sui server dell'ospedale Niguarda e protetti dai suoi sistemi di sicurezza. I dati ricavati dall'intervista semi-strutturata verranno conservati all'interno di un database apposito protetto da chiave di sicurezza, al quale potranno accedere solo il PI e i soggetti autorizzati. L'analisi tematica delle interviste verrà effettuata individuando dimensioni/aree tematiche diffuse nella letteratura scientifica corrente. Le macro dimensioni indagate sono riportate nella **Tabella 4**.

MACRO DIMENSIONI	CODICI
MALATTIA	CURA, SALUTE, TEMPO, DISABILITA, RIFERIMENTI ALLA MORTE
SUPPORTO SOCIALE PERCEPITO	FAMIGLIA, AMICI, ALTRI SIGNIFICATIVI
AFFETTIVITA NEGATIVA	ANSIA, FOBIA SOCIALE, APATIA, RITIRO SOCIALE, RABBIA, OSTILITA
STRATEGIE DI COPING	ADATTAMENTO, PROATTIVITA, EVITAMENTO, STRATEGIE PROBLEM FOCUSED, STRATEGIE EMOTION FOCUSED, STRATEGIE AVOIDANCE ORIENTED
LOCUS OF CONTROL	INTERNO, ESTERNO
SENSO DI AUTOEFFICACIA	SENSO DI AUTOEFFICACIA
ENGAGEMENT	CONSAPEVOLEZZA DEL PROPRIO RUOLO ALL'INTERNO DEL PERCORSO TERAPEUTICO
ASPETTATIVE	ASPETTATIVE

Tabella 4: Macrodimensioni indagate nell'intervista

Fasi di somministrazione degli strumenti

Il prospetto delle fasi di studio è riportato nella **Tabella 5**.

Lo studio prevede il coinvolgimento dei pazienti coinvolti in entrambe le strategie già precedentemente descritte:

- Pazienti con diagnosi di SC avanzato/refrattario in classe NYHA III sottoposti ad impianto CardioMEMS ed a monitoraggio da remoto della PAP (G1); (gruppo A)
- Pazienti con diagnosi di SC avanzato/refrattario in classe NYHA III sottoposti a gestione terapeutica standard (G2), sia con valutazione retrospettica (gruppo B) sia prospettici che per motivi clinico - organizzativi non vengono sottoposti a impianto del device (gruppo C)

Lo studio prevede due fasi:

- T0 (Baseline):
 - Prima valutazione G1 durante il ricovero ordinario per impianto CardioMEMS;
 - Prima valutazione G2 durante il ricovero ordinario per CCD.
- T1 (Follow up a 6 mesi):
 - Seconda valutazione G1 a 6 mesi dall'impianto CardioMEMS;
 - Seconda valutazione G2 a 6 mesi circa dall'ultimo CCD.

<p style="text-align: center;">T0 (G1 + G2)</p> <p>Prima somministrazione dei questionari clinici e dell'intervista che permetterà di delineare il quadro psicologico del paziente in baseline.</p>	<p style="text-align: center;">Strumenti somministrati</p> <p>Scheda clinico anamnestica BDI (Beck Depression Inventory) STAI Y (State Trait Anxiety Inventory) KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) SF-36 (Short Form 36 Health Survey) Intervista semi-strutturata</p>
<p style="text-align: center;">T1 (G1 + G2)</p> <p>Follow up a 6 mesi: seconda somministrazione dei questionari clinici e dell'intervista che permetterà di delineare eventuali oscillazioni (miglioramento, peggioramento o stabilità) nella performance psicologica del paziente.</p>	<p style="text-align: center;">Strumenti somministrati</p> <p>BDI (Beck Depression Inventory) STAI Y (State Trait Anxiety Inventory) KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) SF-36 (Short Form 36 Health Survey) Intervista semi-strutturata</p>

Tabella 5: Prospetto delle fasi di studio

Piano di valutazione economica costi-benefici

Per effettuare una valutazione economica finalizzata ad una futura proposta di rimborso per le procedure di impianto e di monitoraggio di CardioMEMS da parte del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) è stata realizzata una mappatura di processo. Attraverso vari incontri con gli specialisti clinici afferenti alla S.C. Cardiologia 2 – Insufficienza Cardiaca e Trapianti dell'ASST GOM Niguarda e attraverso revisioni della letteratura scientifica corrente è stato possibile delineare il flusso come riportato nella **Figura 1**.

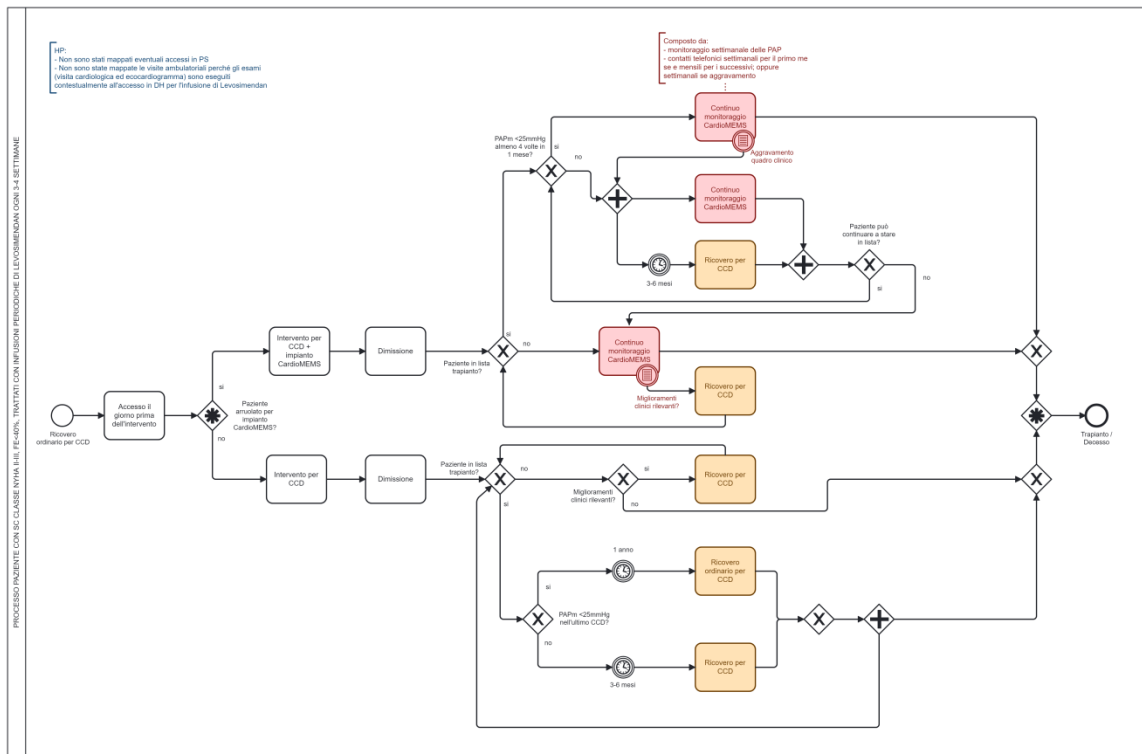


Figura 1: Mappatura di processo

In particolare, è stato mappato il percorso clinico seguito da un paziente affetto da ipertensione polmonare, candidabile o non candidabile per la lista trapianto, in trattamento con infusioni ripetute e programmate di Levosimendan ed in terapia continua con farmaci inotropi.

Per l'analisi economica verrà preso in considerazione un periodo temporale pari a 24 mesi poiché è un tempo clinicamente significativo ai fini del monitoraggio dell'evoluzione della patologia che si sta trattando.

Nel flusso non sono stati mappati eventuali accessi in pronto soccorso che verranno successivamente analizzati per l'analisi economica. Non sono state mappate nemmeno le visite ambulatoriali poiché gli esami sono eseguiti contestualmente all'accesso in DH per l'infusione di Levosimendan e il trattamento è il medesimo sia per i pazienti con impianto di CardioMEMS che per i pazienti non impiantati.

Il flusso ha inizio con un ricovero ordinario per CCD per il quale il paziente viene ricoverato il giorno precedente alla procedura. Valutando le condizioni cliniche del paziente, il medico decide se arruolare il paziente per l'impianto CardioMEMS o no.

Durante il ricovero per CCD, che mediamente dura 3 giorni, il paziente effettua i seguenti esami: esami di laboratorio, lastra toracica, ecocardiogramma e prova funzionale. La biforcazione del percorso dà luogo a due diversi scenari:

- Nel caso in cui il paziente risulti idoneo e accetti l'impianto di CardioMEMS l'impianto sarà effettuato durante il CCD. Successivamente, dopo la sua dimissione, si procede con un

monitoraggio della PAP da remoto effettuato settimanalmente con, in aggiunta, contatti telefonici settimanali per il primo mese e in seguito mensili, con possibile conversione settimanale in caso di aggravamento clinico. Tale monitoraggio, viene effettuato sia mediante contatti telefonici a cura del personale clinico incaricato che mediante la piattaforma Merlin.net.

Se il paziente è in lista di attesa per il trapianto e la PAP risulta inferiore di 25mmHg almeno quattro volte in un mese, il paziente verrà monitorato da remoto fino al giorno trapianto, ad eccezione per eventuali peggioramenti delle condizioni cliniche. In caso di aggravamento dei valori di PAP osservati attraverso CardioMEMS, entro 3-6 mesi il paziente effettuerà un ulteriore ricovero per CCD per verificare i valori della PAP e valutare la permanenza in lista trapianto. Se il paziente risulta idoneo alla permanenza in lista di attesa, continuerà ad effettuare il monitoraggio della PAP. I pazienti non in lista di attesa per trapianto o rimossi in seguito al CCD verranno ricoverati per un ulteriore CCD solo in caso di miglioramenti clinici significativi rilevati tramite il monitoraggio continuo CardioMEMS. Durante il ricovero per CCD il medico valuterà l'inserimento o il riarruolamento in lista di attesa.

- Il paziente che viene ritenuto non idoneo o che non accetta l'impianto di CardioMEMS, o il paziente valutato retrospettivamente prima dell'introduzione del device, viene dimesso dopo aver effettuato il CCD. Se il paziente è in lista di attesa per il trapianto e la PAP rilevata nell'ultimo CCD risulta inferiore di 25mmHg verrà ricoverato dopo un anno per effettuare un ulteriore CCD in caso di PAP superiore il ricovero per CCD verrà effettuato entro 3-6 mesi. A seguito di tale ricovero, si stabilisce se il paziente può continuare a stare in lista e, in tal caso, la frequenza dei CCD (1 anno o 3-6 mesi). Se il paziente non è in lista per il trapianto e le sue condizioni cliniche non migliorano significativamente non effettuerà ulteriori ricoveri programmati. Se le condizioni, valutate durante gli accessi in DH, migliorano, verrà ricoverato per effettuare il CCD e verrà valutato il suo eventuale inserimento in lista trapianto.

Il presente flusso è il punto di partenza per poi mappare i costi sostenuti nei due scenari a carico del paziente e del SSN.

Successivamente, infatti, l'obiettivo del gruppo di lavoro sarà quello di realizzare un'analisi costi-benefici in modo da comparare al meglio lo scenario con impianto di CardioMEMS e quello tradizionale anche da un punto di vista economico e ingegneristico.

L'analisi economica verrà condotta riportando ogni unità di input in unità di costi elementari e ogni unità di output in unità di benefici elementari. Ad ognuna di queste unità si attribuirà un valore, rendendole in tal modo misurabili e confrontabili. Il costo totale, di conseguenza, si stimerà come somma dei valori delle singole unità di costi elementari e analogamente il beneficio totale come la somma dei valori delle singole unità di benefici elementari.

ANALISI STATISTICHE PREVISTE

Descrizione delle analisi statistiche relative ai questionari clinici somministrati

Si effettuerà l'analisi descrittiva delle variabili raccolte. Per quanto concerne la dimensione di percezione del paziente, si porrà particolare attenzione alle risposte alla domanda del questionario KCCQ, ovvero "nelle ultime due settimane, quanto spesso si è sentito/a scoraggiato/a o giù di morale a causa dello scompenso cardiaco?", valutando le risposte al baseline separatamente nei due gruppi di pazienti (G1: pazienti con impianto CardioMEMS e G2: pazienti gestiti tramite terapia standard); allo scopo di fornire una panoramica di partenza rispetto alla percezione della qualità di vita correlata alla salute sia nei pazienti con impianto di CardioMEMS, che nei pazienti gestiti tramite terapia standard.

Successivamente, per verificare l'effetto dell'impianto del CardioMEMS a distanza di sei mesi dal T0, verrà svolto un ulteriore confronto tra i due gruppi sulla variazione delle risposte per valutare la presenza di una diversa evoluzione nella percezione della qualità di vita correlata alla salute nei pazienti appartenenti ad entrambi i gruppi in oggetto (con impianto CardioMEMS e gestiti con terapia standard).

Si valuteranno inoltre eventuali correlazioni tra la domanda "Nelle ultime due settimane, quanto spesso si è sentito/a scoraggiato/a o giù di morale a causa dello scompenso cardiaco?" presente nel questionario KCCQ e i seguenti item presenti rispettivamente nel BDI-II e nella STAI-Y riferiti all'individuazione della sintomatologia depressiva e ansiosa:

- "Senso di inutilità" (BDI-II);
- "Perdita di interessi" (BDI-II);
- "Mi sento confuso/a" (STAI-Y);
- "Mi sento nervoso/a" (STAI-Y).

Lo scopo sarà individuare la presenza di caratteristiche comuni o maggiormente ricorrenti nella modalità di percezione della propria qualità di vita correlata alla salute sia nei pazienti con impianto CardioMEMS che nei pazienti gestiti tramite terapia standard. La rappresentazione grafica dell'oggetto d'indagine è riportata nella **Figura 8**.

Domanda presente nel questionario KCCQ oggetto di analisi "Nelle ultime due settimane, quanto spesso si è sentito/a scoraggiato/a o giù di morale a causa dello scompenso cardiaco"?

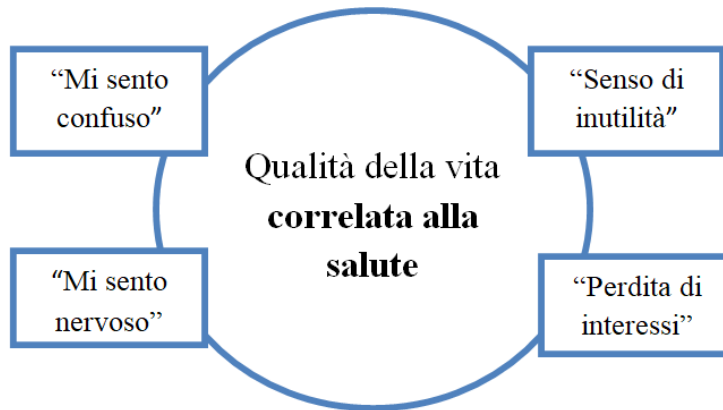


Figura 8. Rappresentazione grafica dell'oggetto d'indagine

Più nel dettaglio, indagheremo in che misura un particolare profilo personologico caratterizzato da diversi livelli di risposta alla domanda in oggetto, che è relativa alla percezione della qualità di vita correlata alla salute, siano correlati ai diversi aspetti che caratterizzano i tratti ansioso-depressivi, descritti dagli item sopra riportati.

Relazione tra infusione di Levosimendan e valori di PAP

Si effettuerà l'analisi descrittiva dei valori di PAP rilevati per i singoli pazienti nel tempo. L'entità e la durata dell'effetto delle infusioni di Levosimendan, somministrato in Day Hospital, sui valori di PAP saranno studiate secondo i modelli di analisi di progressione della malattia (*Chan et al, 2001; Al-Sallomi et al, 2009; Mould et al, 2012*).

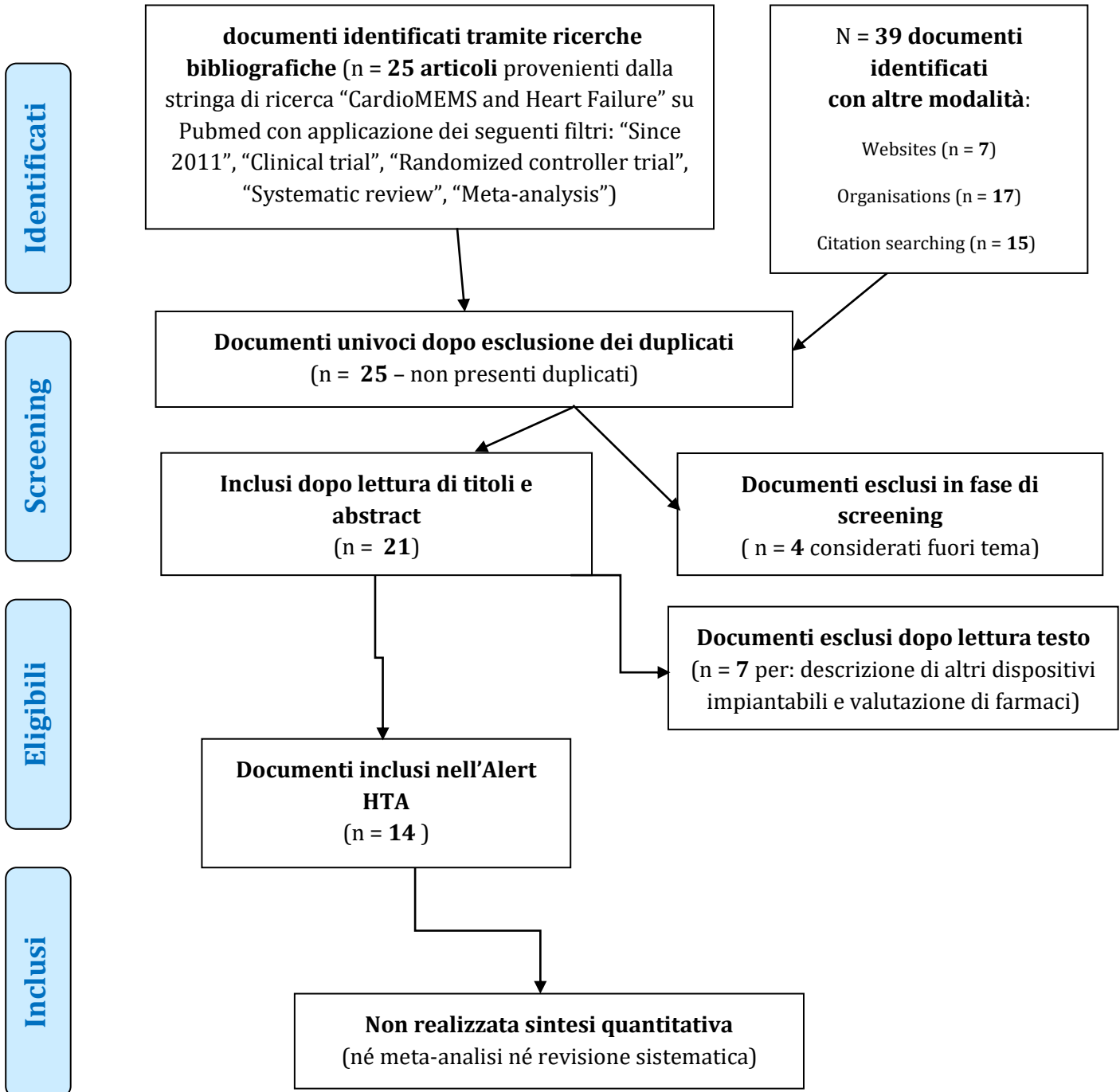
Disponendo per ogni paziente di periodiche rilevazioni dei valori di PAP effettuate in corrispondenza di diverse somministrazioni di Levosimendan, si ipotizza di utilizzare modelli di regressione lineare o non lineare che tengano conto della variabilità intra e tra soggetti oltre che delle caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti.

Selezione della documentazione

Le domande di ricerca utili per la stesura del seguente documento sono state organizzate utilizzando il modello *PICO* (vedi paragrafo 3, pag 29 “ricerca e analisi critica della documentazione”), metodo impiegato nella pratica *evidence-based* per formulare in maniera strutturata un quesito sanitario specifico.

Per l’individuazione degli articoli utili all’elaborazione del presente documento è stata effettuata una strategia di ricerca volta ad individuare in primo luogo le revisioni sistematiche, metanalisi e documenti HTA. La ricerca bibliografica si è svolta a partire da Febbraio 2024 (ultima revisione Maggio 2024) tramite l’utilizzo di Pubmed. I record derivanti dalla ricerca della letteratura sono stati valutati prima sulla base della lettura del titolo e dell’abstract. Gli articoli full-text di studi eleggibili sono stati recuperati ed esaminati. Solo gli studi che soddisfacevano i criteri di inclusione sono stati compresi nella sintesi. La ricerca è stata svolta utilizzando la seguente stringa di ricerca: “*CardioMEMS and heart failure*”. I filtri applicati al fine di garantire una maggiore specificità degli articoli sono stati i seguenti: “Clinical Trial”, “Randomized controlled trial”, “Systematic review”, “Meta-analysis”, “Since 2011”. Ulteriori 39 articoli sono stati reperiti tramite differenti modalità di ricerca (per una più dettagliata descrizione è possibile consultare il PRISMA – flow diagram riportato di seguito).

PRISMA – Flow Diagram



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

Bibliografia (studi inclusi nella revisione narrativa)

1. European House – Ambrosetti S.p.A. Questo documento è stato elaborato nell'ambito dell'iniziativa Meridiano Cardio e presentato in occasione della Conferenza Stampa di presentazione dell'Intergruppo parlamentare per le malattie cardio, cerebro e vascolari e del Documento "Malattie Cardio, Cerebro e Vascolari - Una priorità di sanità pubblica. L'importanza e l'urgenza di avere un Piano Nazionale".
2. McDonagh TA et al. (2021); ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 42(36):3599-3726.
3. Corrao G, Maggioni AP. (2014). *Inquadramento epidemiologico dello scompenso cardiaco*. *Epidemiology of heart failure*. *G Ital Cardiol (Rome)*. 15(2 Suppl 2):10S-15S. Italian.
4. Stretti L, Zippo D, Coats AJS, Anker MS, von Haehling S, Metra M, Tomasoni D. (2021). *A year in heart failure: an update of recent findings*. *ESC Heart Fail*. 8(6):4370-4393.
5. Dovizio M, Leogrande M, Esposti LD. (2024). *Scompenso cardiaco e impatto economico: un'analisi nella reale pratica clinica in Italia*. *Glob Reg Health Technol Assess*. 22;11:94-100.
6. Biagi P, Gussoni G, Iori I, Nardi R, Mathieu G, Mazzone A, Panuccio D, Scanelli G, Cicatello C, Rinollo C, Muriago M, Galasso D, Bonizzoni E, Vescovo G. (2011). *CONFINE Study Group. Clinical profile and predictors of in-hospital outcome in patients with heart failure: the FADOI "CONFINE" Study*. *Int J Cardiol*. 152(1):88-94.
7. Maggioni AP, Orso F, Calabria S, Rossi E, Cinconze E, Baldasseroni S, Martini N. (2016). *ARNO Observatory. The real-world evidence of heart failure: findings from 41 413 patients of the ARNO database*. *Eur J Heart Fail*. 18(4):402-10.
8. Maggioni AP, Spandonaro F. (2014). *Lo scompenso cardiaco acuto in Italia [Acute heart failure in Italy]*. *G Ital Cardiol (Rome)*. 15(2 Suppl 2):3S-4S.
9. Brugts JJ, Radhoe SP, Aydin D, Theuns DA, Veenis JF. (2021). *Clinical Update of the Latest Evidence for CardioMEMS Pulmonary Artery Pressure Monitoring in Patients with Chronic Heart Failure: A Promising System for Remote Heart Failure Care*. *Sensors (Basel)*. 27;21(7):2335.
10. Rognoni C, Gerzeli S. (2019). *Ferric carboxymaltose for patients with heart failure and iron deficiency in Italy: cost-effectiveness and budget impact*. *J Comp Eff Res*. (13):1099-1110.
11. Savarese G, Lund LH. (2017). *Global Public Health Burden of Heart Failure*. *Card Fail Rev*. (1):7-11.
12. Orso F, Fabbri G, Maggioni AP. (2017). *Epidemiology of Heart Failure*. *Handb Exp Pharmacol*. 243:15-33.
13. Zile MR, Bennett TD, St John Sutton M, Cho YK, Adamson PB, Aaron MF, Aranda JM Jr, Abraham WT, Smart FW, Stevenson LW, Kueffer FJ, Bourge RC. (2008). *Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures*. *Circulation*. 118(14):1433-41.
14. Iaconelli A, Pellicori P, Caiazzo E, Rezig AOM, Bruzzese D, Maffia P, Cleland JGF. (2023). *Implanted haemodynamic telemonitoring devices to guide management of heart failure: a review and meta-analysis of randomised trials*. *Clin Res Cardiol*. 112(8):1007-1019.
15. Visco V, Esposito C, Rispoli A, Di Pietro P, Izzo C, Loria F, Di Napoli D, Virtuoso N, Bramanti A, Manzo M, Vecchione C, Ciccarelli M. (2024). *The favourable alliance between CardioMEMS and levosimendan in patients with advanced heart failure*. *ESC Heart Fail*.
16. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, Costanzo MR, Hasan A, Yadav C, Henderson J, Cowart P, Stevenson LW. (2014). *Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction*. *Circ Heart Fail*. 7(6):935-44.

17. Angermann CE, Assmus B, Anker SD, Asselbergs FW, Brachmann J, Brett ME, Brugts JJ, Ertl G, Ginn G, Hilker L, Koehler F, Rosenkranz S, Zhou Q, Adamson PB, Böhm M. (2020). *MEMS-HF Investigators. Pulmonary artery pressure-guided therapy in ambulatory patients with symptomatic heart failure: the CardioMEMS European Monitoring Study for Heart Failure (MEMS-HF)*. Eur J Heart Fail. 22(10):1891-1901.
18. Shavelle DM, Desai AS, Abraham WT, Bourge RC, Raval N, Rathman LD, Heywood JT, Jermyn RA, Pelzel J, Jonsson OT, Costanzo MR, Henderson JD, Brett ME, Adamson PB, Stevenson LW. (2020). *CardioMEMS Post-Approval Study Investigators. Lower Rates of Heart Failure and All-Cause Hospitalizations During Pulmonary Artery Pressure-Guided Therapy for Ambulatory Heart Failure: One-Year Outcomes From the CardioMEMS Post-Approval Study*. Circ Heart Fail. (8):e006863.
19. Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS, Bhatt K, Ducharme A, Horstmanshof D, Krim SR, Maisel A, Mehra MR, Paul S, Sears SF, Sauer AJ, Smart F, Zughuib M, Castaneda P, Kelly J, Johnson N, Sood P, Ginn G, Henderson J, Adamson PB, Costanzo MR. (2021). *Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial*. Lancet. 11;398(10304):991-1001.
20. Brugts JJ, Radhoe SP, Clephas PRD, Aydin D, van Gent MWF, Szymanski MK, Rienstra M, van den Heuvel MH, da Fonseca CA, Linssen GCM, Borleffs CJW, Boersma E, Asselbergs FW, Mosterd A, Brunner-La Rocca HP, de Boer RA. (2023). *MONITOR-HF investigators. Remote haemodynamic monitoring of pulmonary artery pressures in patients with chronic heart failure (MONITOR-HF): a randomised clinical trial*. Lancet. 401(10394):2113-2123.
21. Cowie MR, Flett A, Cowburn P, Foley P, Chandrasekaran B, Loke I, Critoph C, Gardner RS, Guha K, Betts TR, Carr-White G, Zaidi A, Lim HS, Hayward C, Patwala A, Rogers D, Pettit S, Gazzola C, Henderson J, Adamson PB. (2022). *Real-world evidence in a national health service: results of the UK CardioMEMS HF System Post-Market Study*. ESC Heart Fail. 9(1):48-56.
22. Desai AS, Bhimaraj A, Bharmi R, Jermyn R, Bhatt K, Shavelle D, Redfield MM, Hull R, Pelzel J, Davis K, Dalal N, Adamson PB, Heywood JT. (2017). *Ambulatory Hemodynamic Monitoring Reduces Heart Failure Hospitalizations in "Real-World" Clinical Practice*. J Am Coll Cardiol. 69(19):2357-2365.
23. Abraham J, Bharmi R, Jonsson O, Oliveira GH, Artis A, Valika A, Capodilupo R, Adamson PB, Roberts G, Dalal N, Desai AS, Benza RL. (2019). *Association of Ambulatory Hemodynamic Monitoring of Heart Failure With Clinical Outcomes in a Concurrent Matched Cohort Analysis*. JAMA Cardiol. 4(6):556-563.
24. Vaduganathan M, DeFilippis EM, Fonarow GC, Butler J, Mehra MR. (2017). *Postmarketing Adverse Events Related to the CardioMEMS HF System*. JAMA Cardiol. 2(11):1277-1279.
25. Radhoe SP, Brugts JJ. (2022). *CardioMEMS™: a tool for remote hemodynamic monitoring of chronic heart failure patients*. Future Cardiol. 18(3):173-183.
26. Clephas PRD, Radhoe SP, Boersma E, Gregson J, Jhund PS, Abraham WT, McMurray JJV, de Boer RA, Brugts JJ. (2023). *Efficacy of pulmonary artery pressure monitoring in patients with chronic heart failure: a meta-analysis of three randomized controlled trials*. Eur Heart J. 44(37):3658-3668.
27. Moradi M, Daneshi F, Behzadmehr R, Rafiemanesh H, Bouya S, Raeisi M. (2022). *Quality of life of chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis*. Heart Fail Rev. 25(6):993-1006.
28. Blair IV, Steiner JF, Fairclough DL, Hanratty R, Price DW, Hirsh HK, Wright LA, Bronsert M, Karimkhani E, Magid DJ, Havranek EP. (2013). *Clinicians' implicit ethnic/racial bias and perceptions of care among Black and Latino patients*. Ann Fam Med. 11(1):43-52.
29. Wingham J, Frost J, Britten N, Jolly K, Greaves C, Abraham C, Dalal H (2015). *REACH-HF research investigators. Needs of caregivers in heart failure management: A qualitative study*. Chronic Illn. 11(4):304-19.
30. Loosen SH, Roderburg C, Jahn JK, Joerdens M, Luedde T, Kostev K, Luedde M. (2022). *Heart failure and depression: a comparative analysis with different types of cancer*. Eur J Prev Cardiol. 29(3):e112-e114.

31. Celano CM, Villegas AC, Albanese AM, Gaggin HK, Huffman JC. (2018). *Depression and Anxiety in Heart Failure: A Review*. Harv Rev Psychiatry. 26(4):175-184.
32. Ladwig KH, Baghai TC, Doyle F, Hamer M, Herrmann-Lingen C, Kunschitz E, Lemogne C, Beresnevaite M, Compare A, von Känel R, Sager HB, Kop WJ. (2022). *Mental health-related risk factors and interventions in patients with heart failure: a position paper endorsed by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)*. Eur J Prev Cardiol. 29(7):1124-1141
33. McIlfatrick S, Doherty LC, Murphy M, Dixon L, Donnelly P, McDonald K, Fitzsimons D. (2018). *"The importance of planning for the future": Burden and unmet needs of caregivers' in advanced heart failure: A mixed methods study*. Palliat Med. 32(4):881-890.
34. Miani D, Rozbowski P, Gregori D, Pilotto L, Albanese MC, Fresco C, Fioretti PM. (2003). *The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: Italian translation and validation*. Ital Heart J. 4(9):620-6.
35. Cappannoli L, Scacciavillani R, Rocco E, Perna F, Narducci ML, Vaccarella M, D'Amario D, Pelargonio G, Massetti M, Crea F, Aspromonte N. (2021). *Cardiac contractility modulation for patient with refractory heart failure: an updated evidence-based review*. Heart Fail Rev. 26(2):227-235.
36. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. (2016). *The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology*. G Ital Cardiol (Rome). 17(2):108-70. Italian.
37. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, Gustafsson F, Tsui S, Barge-Caballero E, De Jonge N, Frigerio M, Hamdan R, Hasin T, Hülsmann M, Nalbantgil S, Potena L, Bauersachs J, Gkouziouta A, Ruhparwar A, Ristic AD, Straburzynska-Migaj E, McDonagh T, Seferovic P, Ruschitzka F. (2018). *Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*. Eur J Heart Fail. 20(11):1505-1535.
38. Givertz MM, Stevenson LW, Costanzo MR, Bourge RC, Bauman JG, Ginn G, Abraham WT (2017). *CHAMPION Trial Investigators. Pulmonary Artery Pressure-Guided Management of Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*. J Am Coll Cardiol. 70(15):1875-1886.
39. Altenberger J, Parissis JT, Costard-Jaeckle A, Winter A, Ebner C, Karavidas A, Sihorsch K, Avgeropoulou E, Weber T, Dimopoulos L, Ulmer H, Poelzl G. (2014). *Efficacy and safety of the pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep) study: a multicentre randomized trial*. Eur J Heart Fail. 16(8):898-906.
40. E. Perna, E. Ammirati, F.M. Turazza, M. Cipriani, L.D'angelo, G. Foti, A. Garascia, F. Macera, G. Masciocco, M. Frigerio. (2016). *Repeated Levosimendan Infusions in Refractory Heart Failure. Single Center Experience Journal of Heart and Lung Transplantation*. Fascicolo 35, Numero 4, Pagine S139-S140.
41. Ammirati E, Musca F, Oliva F, Garascia A, Pacher V, Verde A, Cipriani M, Moreo A, Martinelli L, Frigerio M. (2013). *Levosimendan reverted severe pulmonary hypertension in one patient on waiting list for heart transplantation*. Int J Cardiol. 168(4):4518-9.
42. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. (2016). *ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur Heart J. 37(27):2129-2200.
43. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS,

- Link MS, Milano CA, Nnacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. (2022) *AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines*. *Circulation*. 145(18):e895-e1032.
44. Cowie MR, Simon M, Klein L, Thokala P. (2017). *The cost-effectiveness of real-time pulmonary artery pressure monitoring in heart failure patients: a European perspective*. *Eur J Heart Fail*. 19(5):661-669.
 45. Codina P, Vicente Gómez JÁ, Hernández Guillamet G, Ricou Ríos L, Carrete A, Vilalta V, Estrada O, Ara J, Lupón J, Bayés-Genís A, López Seguí F. (2024). *Assessing the impact of haemodynamic monitoring with CardioMEMS on heart failure patients: a cost-benefit analysis*. *ESC Heart Fail*.
 46. Martinson M, Bharmi R, Dalal N, Abraham WT, Adamson PB. (2017). *Pulmonary artery pressure-guided heart failure management: US cost-effectiveness analyses using the results of the CHAMPION clinical trial*. *Eur J Heart Fail*. 19(5):652-660.
 47. Schmier JK, Ong KL, Fonarow GC. (2017). *Cost-Effectiveness of Remote Cardiac Monitoring With the CardioMEMS Heart Failure System*. *Clin Cardiol*. 40(7):430-436.
 48. Mokri H, van Baal P, Rutten-van Mölken M. (2024). *The impact of different perspectives on the cost-effectiveness of remote patient monitoring for patients with heart failure in different European countries*. *Eur J Health Econ*.
 49. Giuliani, L & Rossi, S. (2020). *Cateterismo cardiaco destro: "tips and tricks"*. *Giornale italiano di cardiologia*, 21 (6 suppl. 1): 46S-54S.
 50. Mangiavacchi, M., Pini, D., Municino, A., Andreuzzi, B., & Gronda, E. (2008). *Il trattamento con farmaci ad azione inotropica positiva nella gestione del paziente con scompenso cardiaco cronico con frequenti instabilizzazioni*. *Giornale italiano di cardiologia*, 9, 18-25.
 51. Predabissi, L., & Santinello, M. (1989). *Edizione Italiana STAI*. Firenze: Giunti OS
 52. Ghisi, M; Flebus, G.B; Montano, A; Sanavio, E; Sica, C. (2006). *Beck Depression Inventory-II. Adattamento italiano: Manuale*. Firenze: organizzazioni speciali, pp. 1-79.
 53. Apolone, G., & Mosconi, P. (1998). *The Italian SF-36 Health Survey: translation, validation and norming*. *Journal of clinical epidemiology*, 51(11), 1025-1036.